Tr. 1710 (10)

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 27

FACULTÉ DE MÉDECINE

TRAITEMENT

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR LES SÉRUMS SPÉCIFIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 11 Février 1913

PAR

Charles GUEIT

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER
ANCIEN AIDE D'ANATOMIE, EX-AIDE DE CLINIQUE MÉDICALE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (MENTION TRÈS HONORABLE)
CHARGÉ DES FONCTIONS DE CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

Né à Bordeaux (Gironde), le 28 Janvier 1886

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

BAUMEL, professeur, *Président.*
DUCAMP, professeur.
LAGRIFFOUL, agrégé. } *Assesseurs.*
GAUSSEL, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1913

COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND LIBRARY

TRAITEMENT

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR LES SÉRUMS SPÉCIFIQUES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE

N° 27

10.

TRAITEMENT

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR LES SÉRUMS SPÉCIFIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 11 Février 1913

PAR

Charles GUEIT

Né à Bordeaux (Gironde), le 28 Janvier 1886

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

ANCIEN AIDE D'ANATOMIE, EX-AIDE DE CLINIQUE MÉDICALE

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (MENTION TRÈS HONORABLE)

CHARGÉ DES FONCTIONS DE CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

BAUMEL, professeur, *Président.*

DUCAMP, professeur.

LAGRIFFOUL, agrégé. } *Assesseurs.*

GAUSSEL, agrégé. } *Assesseurs.*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✻) ..... Doyen.
SARDA ..... Assesseur.
IZARD ..... Secrétaire

Professeurs

Pathologie et thérapeutique générales	MM. GRASSET (O ✻).
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✻).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✻)
Clinique ophtalmologique	TRUC (O ✻).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H).
Clinique médicale	RAUZIER.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. De ROUVILLE, PUECH, MOURET.
Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Profes. honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT, HAMELIN (✻),
Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique gynécologique	De ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.).	CABANNES.	LECERCLE
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	LISBONNE (ch. des f).

Examinateurs de la thèse ;

MM. BAUMEL, professeur, *président.*
DUCAMP, *professeur.*
LAGRIFFOUL, *agrégé.*
MM. GAUSSEL, *agrégé*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A LA MÉMOIRE

DE MON PÈRE ET MA MÈRE ADORÉS

Pieux hommage de mon inaltérable reconnaissance et de mes éternels regrets.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE CHARLES REBOUL

Dont la bonté pour moi fut infinie.

Que le souvenir de leurs qualités et de leurs vertus ne m'abandonne jamais.

C. GUEIT.

A MON ONCLE Louis REBOUL

En témoignage de toute mon affection et de ma reconnaissance.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE LE DOCTEUR TEISSIER

A MA NIÈCE

Ma plus tendre affection.

MEIS ET AMICIS

C. GUEIT.

A TOUS MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BAUMEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Hommage de notre attachement dévoué.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUSSEL

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN CHEF AU SANATORIUM DES HOSPICES

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR P. GILIS

PROFESSEUR D'ANATOMIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE DOCTEUR DUCAMP

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MONSIEUR LE DOCTEUR VIRES

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Qui aux heures pénibles de la vie nous ont entouré de leur paternelle bonté et de leur affectueuse sympathie.

AUX MEMBRES DE MON JURY DE THÈSE

A MES MAITRES DES CONFÉRENCES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur-agrégé GAUSSEL.
Monsieur le Professeur-agrégé SOUBEYRAN.
Messieurs les Docteurs ROGER et RIVES (Chefs de Clinique).

C. GUEIT.

A MES MAITRES DU LABORATOIRE D'ANATOMIE

Adjuvat

1908-1909 MM. le Professeur GILIS.
le Professeur-agrégé GRYNFELTT
le Docteur ROUVIÈRE (Chef de travaux).

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

1908 MM. le Professeur FORGUE.
le Professeur CARRIEU.
1909 MM. le Professeur BAUMEL.
le Professeur VIRES.

Adjuvat de Clinique aux Maladies des Vieillards

1909-1910 Monsieur le Professeur VIRES.

Internat

1911 MM. le Professeur BAUMEL.
le Médecin-principal VEDEL.
le Médecin-major PAPON.
le Professeur TÉDENAT.
1912 MM. le Professeur-agrégé VEDEL.
le Professeur-agrégé GAUSSEL.
1913 Monsieur le Professeur BAUMEL.

C. GUEIT

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. — Historique 11

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre Premier. — Principes généraux de la sérothérapie antituberculeuse 17

§ Ier. — Immunisation passive 17

§ II. — Propriétés générales des sérums 19

a) Pouvoir antitoxique 19

b) Pouvoir bactériolytique 23

c) Pouvoir préventif et curatif 27

§ III. — Propriétés accessoires des sérums 29

a) Pouvoir agglutinant 29

b) Pouvoir chimiotactique 30

c) Réactions humorales consécutives à l'action du sérum 31

d) Pouvoir antihémoptoïque 33

Chapitre II. — Indications et contre-indications de la sérothérapie antituberculeuse 34

§ Ier. — Indications générales de la sérothérapie 34

§ II. — Indications spéciales des divers sérums 36

§ III. — Contre-indications générales et individuelles 38

Chapitre III. — Les voies d'administration des sérums antituberculeux 39

§ Ier. — Voies d'administration à action générale ... 40

Voie sous-cutanée 41

Voie rectale 42

Voie buccale 44

§ II. — Voies d'introduction à action locale 46
Voie trachéale 46
Voie pleurale 46
Voie intrafocale pulmonaire 49

Chapitre IV. — Accidents de la sérothérapie antituberculeuse 51
a) Accidents sériques simples — Serum-Krankeit.... 51
b) Accidents anaphylactiques .....
§ Ier. — Accidents généraux immédiats 54
§ II. — Accidents généraux plus ou moins précoces. 54
§ III. — Accidents locaux ou généraux tardifs..... 57
§ IV. — Comment déceler l'anaphylaxie chez les malades traités par les sérums antituberculeux... 59
§ V. — Comment les prévenir et les traiter..... 62

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre Premier. — Application de la sérothérapie à quelques formes de tuberculose pulmonaire..... 65
Etude de quelques sérums :
1) Sérum de Marmorek..... 66
2) Sérum de Maragliano..... 95
3) Sérum de Vallée 100
4) Sérum de Rappin 103
5) Sérum de Jousset..... 107
6) Sérum de Lannelongue, Achard et Gaillard.. 107
7) Sérums d'Arloing et Dumarest..... 107
Leur mode de préparation et de conservation, leur posologie, leur mode d'emploi..... 108

Chapitre II. — Résultats de la sérothérapie antituberculeuse..... 109
a) Effets thérapeutiques d'ensemble..... 109
b) Signification des résultats obtenus..... 112

Conclusion Générale : Valeur actuelle de la sérothérapie antituberculeuse..... 115

Index Bibliographique..... 119

TRAITEMENT

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR LES SÉRUMS SPÉCIFIQUES

REVUE GÉNÉRALE ET CONTRIBUTION PERSONNELLE — INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS — TECHNIQUE — RÉSULTATS

INTRODUCTION

C'est à deux français, Richet et Héricourt, que nous devons les premières tentatives de sérothérapie antituberculeuse, mais c'est et cela restera la gloire de l'école italienne, d'avoir dès 1894, expérimenté chez l'homme une antitoxine spécifique.

En 1895, au Congrès de Bordeaux, le professeur Maragliano, de Gênes, apportait des expériences montrant que le sérum des animaux immunisés contre la tuberculose contient des *antitoxines* spécifiques, susceptibles de neutraliser chez l'animal en expérience une tuberculose provoquée et d'influencer favorablement l'évolution de la tuberculose humaine.

Behring et Knorr, Behring et Wernicke, Behring (1), au

---

(1) Leistungen und Ziete der Serumtherapie. Deutsche Med. Wochenschrift, 1895, n° 38.

Congrès des naturalistes à Lubeck, annonçaient quelques semaines plus tard, à la fin de septembre 1895, qu'un sérum qu'ils avaient obtenu, avec des inoculations de tuberculine, sauvaient la vie aux cobayes tuberculeux auxquels on avait injecté des doses sûrement mortelles de tuberculine.

Babès et Proca (1), au mois de janvier 1896, annoncèrent à l'Académie des sciences, à Paris, que le sérum des animaux auxquels on injecte de la tuberculine protège les animaux tuberculeux contre l'action toxique de la tuberculine. Ainsi étaient établies les bases de la *sérothérapie antituberculeuse*.

Il n'y avait là, en somme, que l'application à la tuberculose des lois générales de la sérothérapie : l'utilisation des propriétés bactéricides des humeurs organiques des sujets vaccinés ou non. Les travaux de Fodor, de Nutall, de Petruschky, de Buchner, de Nissen, de Bouchard, de Charrin et Roger, ont montré que les liquides organiques et plus spécialement le sang débarrassé de ses éléments cellulaires, possédaient la propriété de détruire — pouvoir bactéricide dans le sens propre du mot — un grand nombre de micro-organismes pathogènes (bactéridie charbonneuse, bacille de la fièvre typhoïde, du rouget des porcs, bacillus subtilis, bacille pyocyanique, etc.) ou d'en atténuer la virulence.

Les travaux de Richet et Héricourt sur le traitement prophylactique de l'infection staphylococcique (1888) et sur celui de la tuberculose par le sérum de sang de chien, ceux de Behring (2) et Kitasato sur l'immunisation contre le tétanos et contre la diphtérie, avaient montré que le sang des animaux

---

(1) Médecine moderne, 1896, n° 5.

(2) Deutsche Med. Wochenschrift, 1890, n° 49, p. 1113.

Deutsche Med. Wochenschrift, 1890, n° 50 et Zeitschrift f. Hyg., 1895, Bd XII.

Deutsche Med. Wochenschrift, 8 juin 1893, p. 543.

vaccinés contre une maladie infectieuse acquiert la propriété *antitoxique*, c'est-à-dire qu'il détruit les toxines fabriquées par les microorganismes.

Il fallait en réaliser l'application pratique : c'est ce qu'a tenté de faire Maragliano. Mais, hâtons-nous de le dire, malgré quelques faits encourageants, les résultats ont été loin de répondre à l'enthousiasme du maître génois.

Cependant, depuis 1895, les recherches se sont poursuivies actives et sans relâche des deux côtés des Alpes, subissant des influences multiples, harcelées par le scepticisme des uns et la confiance exagérée des autres.

Il est curieux de constater, comme le disent J. Teissier et F. Arloing, que cette sérothérapie antituberculeuse fut presque exclusivement étudiée en Italie et en France.

Tandis que le professeur Maragliano, entouré de sa phalange d'élèves, poursuivait ses travaux, un des premiers, en 1895-1896, le professeur Rappin, de Nantes, préparait un sérum contre la tuberculose, auquel il apporte encore et sans cesse quelque perfectionnement.

A Lyon, où l'on semble s'être toujours grandement intéressé à cette question, dès 1898, S. Arloing, Arloing et Guinard expérimentaient des sérums spéciaux.

De 1900 à 1910, les travaux se multiplient, les recherches s'accroissent ; Marmorek, en 1903, fait ses premières communications sur son sérum. Rodet et Rimbaud en 1904, Lannelongue, Achard et Gaillard en 1905, Vallée en 1909, Jousset (A.) en 1910, donnent, dans des travaux fort documentés, les résultats de leurs recherches pour l'obtention d'un sérum idéal et réellement spécifique.

Je n'ai garde de signaler les tentatives, infructueuses d'ailleurs, de quelques phtisiologues qui prétendaient guérir leurs tuberculeux en leur injectant du sang d'animaux soi-disant réfractaires à la tuberculose. La poule, disait-on, n'est pas

tuberculisable par les bacilles humains, et Viguier (de Maillane) traitait les tuberculeux par des injections de sérum de poule.

Si la poule n'est pas tuberculisable par les bacilles humains elle peut le devenir. Et, par ailleurs, rien ne prouve que si elle ne le devient pas, elle puisse empêcher son développement dans un autre organisme.

Le sérum des animaux réfractaires au charbon ne guérit pas davantage les êtres charbonneux.

Nous ne poursuivrons pas plus avant l'énumération des travaux qui ont porté sur cette intéressante question. Nous ne retiendrons que les noms de ceux qui, à l'heure présente, offrent aux médecins des sérums de pouvoir à peu près défini et dont on peut attendre quelques résultats.

Les sérums employés sont actuellement : celui de Marmorek, surtout étudié en France, celui de Maragliano, dont l'école de Lyon a pendant longtemps été seule chez nous à expérimenter les effets thérapeutiques. Plus récemment, les sérums de Rappin, de Nantes, celui de Vallée, d'Alfort, de Jousset, ont reçu du monde médical un accueil bienveillant.

Nos recherches personnelles ont surtout été faites avec ces différents sérums, et nous tenons ici même à remercier sincèrement les maîtres éminents de la phtisiothérapie moderne, MM. Marmorek, Maragliano, Rappin, Vallée, Jousset qui ont accueilli nos demandes avec empressement et ont mis largement à notre disposition les différents sérums ou bactériolysines qu'ils préparent.

Les malades que nous avons soumis à l'action spécifique de ces sérums ont tous été traités dans le service de M. le professeur Gaussel, et ont fait déjà l'objet de communications diverses (1).

---

(1). *Gaussel.* — Traitement de la tuberculose pulmonaire par le sérum antituberculeux de M. Marmorek. *In Gazette des Hôpitaux*, 1912, p. 1985.

Gaussel et *Gueit.* — Comment prévenir les accidents anaphylacti

C'est à un travail de synthèse que nous voulons procéder ici et réunir dans une revue d'ensemble les différents travaux qui ont portés sur la sérothérapie antituberculeuse.

Il nous a paru, en effet, que tout cela était bien épars et que cependant, depuis près de 20 ans de recherches, une mise au point de cette question s'imposait.

Nous n'y aurons certes réussi qu'incomplètement, car, de jour en jour, les travaux se poursuivent et les découvertes se multiplient, mais il nous suffira d'avoir marqué une date dans cette importante question pour estimer avoir fait œuvre utile.

Notre travail sera le passé : nous y montrerons ce qui a été fait, nous tâcherons d'entrevoir ce qui reste à faire. Nous joindrons à cette étude le fruit de notre modeste expérience et les quelques observations qu'il nous a été donné de recueillir.

Ce travail sera divisé en plusieurs chapitres où seront étudiés successivement :

a) Les principes généraux de la sérothérapie antituberculeuse dans la tuberculose pulmonaire ;

b) Les indications et contre indications ;

c) Les voies d'administration et la technique de cette sérothérapie ;

d) Les accidents qui peuvent résulter de son emploi ;

e) Les sérums et leurs résultats.

---

ques après les injections de sérum antituberculeux. XIIIe Congrès français de médecine, 1912.

Gaussel et *Gueit*. — Deux cas d'anaphylaxie aiguë généralisée après injection de sérum antituberculeux. Com. Soc. Sc. Méd. Montpellier, 2 décembre 1912.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

§ Ier. — Immunisation passive

Faire préparer biologiquement par un organisme étranger les matériaux antitoxiques nécessaires à la préservation d'un organisme malade : c'est là l'esprit même de la sérothérapie. On l'appelle encore immunisation passive. Elle consiste, en d'autres termes, à inoculer à un animal des produits toxiques ou des éléments infectieux, qui déterminent dans l'organisme de cet animal la formation de matériaux antitoxiques, capables de lutter contre les produits ou éléments introduits. Le sérum du sang de ces animaux contient en proportions variables les matériaux antitoxiques qui peuvent *in vitro* neutraliser les produits toxiques qui les ont développés, mais aussi les neutraliser *in vivo* si on les injecte à un animal rendu malade par ces mêmes produits. Les produits ou éléments toxiques et infectieux sont encore nommés *antigènes*, les matériaux antitoxiques : *anticorps*. L'immunisation passive a donc pour principe de faire préparer biologiquement des anticorps par un organisme donné, pour les apporter tout fabriqués et tout

composés à l'organisme malade. Elle utilise les sérums d'animaux immunisés contre un antigène donné.

Dans la tuberculose, on s'est adressé à des animaux réfractaires ou légèrement réfractaires, tels que cheval, âne, chèvre ; parfois on a pris des animaux réceptifs : veau, génisse. On leur injecte d'abord les poisons du bacille tuberculeux, puis ce bacille lui-même chauffé (sensibilisé) ou non, à dose progressivement croissante.

Les anticorps, substances spécifiques antituberculeuses, sont le produit de la lutte de l'organisme contre les poisons du bacille de Koch, comme il arrive dans la défense de l'organisme contre les autres bactéries pathogènes. On les trouve dans les humeurs de l'organisme et surtout dans le sérum du sang ; mais ils ne sont pas un produit des humeurs, ils proviennent des éléments cellulaires, et c'est des éléments cellulaires qu'ils passent dans le liquide organique.

Mais ils se trouvent aussi dans d'autres éléments des tissus, et Maragliano a montré qu'il y en a dans les fibres des tissus musculaires, qu'il y en a dans les œufs de poules soumises au traitement, qu'ils se produisent dans les tissus où l'on injecte des matériaux bacillaires.

Lorsque cette vaccination est suffisante, le sérum de ces animaux présente des qualités antitoxiques en rapport avec le degré d'immunisation. On peut alors l'injecter aux malades et permettre ainsi d'utiliser toutes prêtes ces substances antitoxiques dans la lutte qu'elles soutiennent contre les poisons bacillaires.

Mais « la qualité des matériaux employés dans la vaccination et la durée de la vaccination sont les facteurs essentiels de la puissance du sérum. Y concourent aussi les conditions individuelles des animaux vaccinés ».

Pour cela faire, on a injecté, suivant les cas, sous la peau de la chèvre, du mouton, du bœuf ou du cheval, des cultures

sur pommes de terre, de virulence variable, ou des cultures en bouillon, plus ou moins modifiées. Dans d'autres essais, on a inoculé des extraits de provenance bacillaire (corps de bacilles desséchés, écrasés, puis émulsionnés, substances toxiques, extraits de cultures, etc.). Parfois, ces modalités différentes ont été associées ou pratiquées successivement.

Ainsi préparés ces sérums sont doués de propriétés biologiques actives ou considérées comme telles par leurs auteurs.

Dans leur exposé, nous suivrons le plan du rapport de MM. Arloing et Teissier, de Lyon, au VIIe Congrès de la tuberculose tenu Rome en avril 1912.

§ II. — Propriétés générales des sérums antituberculeux

A. *Pouvoir antitoxique.* — « La propriété dominante, dit Arloing, cardinale de tels sérums est le *pouvoir antitoxique* à côté duquel se groupent d'autres actions. Elles sont dirigées contre le virus tuberculeux ou excitent les agents de défense de l'organisme, en particulier les leucocytes. »

En présence de quantités convenables de tuberculine, le sérum neutralise *in vitro* les effets toxiques de celle-ci, qu'on l'injecte à un cobaye sain ou tuberculeux.

Mais les sérums ainsi préparés contiennent des antitoxines spécifiques qui neutralisent chez les animaux et chez l'homme l'action des poisons tuberculeux : c'est ce qu'a cherché d'établir Maragliano chez le cobaye sain, sur le cobaye malade, sur l'homme atteint de tuberculose.

« Chez *le cobaye sain*, 1 mmc. de sérum protège 1 gr. de cobaye sain contre la quantité mortelle minima de protéine titrée à 100 unités toxiques par grammes ; autrement dit, 1 gr. de sérum protège 1 kil. de cobaye sain contre la quantité de tuberculine mortelle.

« Chez *les cobayes tuberculeux* : le sérum protège les cobayes tuberculeux contre la quantité de tuberculine qui les tue.

« Une dose de 2 à 4 millig. de sérum ne suffit pas pour sauver 1 gr. de cobaye tuberculeux : le cobaye auquel on a injecté une dose égale de tuberculine, mais sans sérum, succombe fatalement. Cependant dans ces expériences, il faut savoir proportionner la quantité de tuberculine et de sérum, à la force de résistance des cobayes malades. Cela n'est pas toujours très aisé, car il est difficile de trouver chez les deux cobayes nécessaires à chaque expérience même force de résistance et même développement de la tuberculose. Ordinairement pour tuer 1 gr. de cobaye atteint de tuberculose bien développée, il suffit d'une quantité de tuberculine dix fois plus petite que celle qui est nécessaire pour tuer le même poids d'animal sain, c'est-à-dire 1 millig. au lieu de 1 centig.

« Je parle toujours bien entendu de la tuberculine à 100 unités toxiques par gramme.

« Plus tard pour sauver le cobaye malade, il faut une quantité de sérum deux à quatre fois supérieure à celle qui suffit pour le cobaye sain, c'est-à-dire deux à quatre millig. par gramme.

« Chez l'*homme tuberculeux*, le minimum de tuberculine qui donne la fièvre à un tuberculeux apyrétique est neutralisé par 1 centig. de sérum thérapeutique.

« Ce minimum est une quantité variable ; il dépend du degré de développement de l'infection et de la force de résistance du malade.

« Dans ces recherches, il faut commencer par employer des doses de 1 millig. et augmenter progressivement jusqu'à ce que l'on arrive à la dose qui produit la réaction.

« Quarante-huit heures après que la réaction a eu lieu, on injecte la même quantité de tuberculine avec 1 cc. de sérum. On n'obtient point de réaction.

« De trois à cinq jours après, on injecte encore la même quantité de tuberculine sans sérum et l'on a de nouveau la réaction.

« Après le traitement par le sérum, les tuberculeux deviennent insensibles à la tuberculine, même si la dose est dix fois plus forte que celle qui, avant le traitement, produisait la réaction » (Maragliano).

Les applications cliniques de la plupart des sérums ont montré ce rôle antitoxique des sérums, et ainsi Landouzy a pu dire « qu'il s'agissait là bien plutôt d'une médication anti-infectieuse, d'une médication plus antituberculineuse qu'antituberculeuse ».

Cette action antituberculineuse se manifeste très nettement au cours du traitement chez les malades soumis à l'action du traitement.

Semblant destiné à relever plus que l'état général, le sérum agit non comme un antithermique banal ou un médicament d'épargne, mais encore comme un agent destiné à lutter d'une façon en quelque sorte spécifique contre les symptômes généraux de la tuberculose. On le voit influencer avantageusement les accidents attribués à l'action des poisons tuberculeux. Sous son action bienfaisante s'amendent et disparaissent même, sueurs et anorexie, diarrhée, vomissements, tachycardie, insomnie. La *fièvre* est toujours apaisée. On n'observe que les propriétés pyrogènes inhérentes à la quantité employée. D'ailleurs, on n'ignore pas que le sérum normal d'un animal sain, injecté sous la peau en certaine quantité, produit des élévations de températures que sont aussi capables de produire les sérums artificiels.

Cette influence favorable du sérum sur la température est surtout manifeste dans les formes pures d'associations microbiennes secondaires.

L'appareil circulatoire ne sent point l'influence du sérum.

Naturellement chez ceux qui font habituellement usage des injections et qui sont améliorés, on remarque avec l'amélioration une diminution dans la fréquence du pouls et une augmentation de la pression intra-artérielle.

Pour le sang, les injections produisent toujours une augmentation dans les leucocytes, augmentation plus ou moins marquée, qui est arrivée à des chiffres considérables 2.500 globules blancs par mmc. avec une moyenne de 3 et 4 millions de globules rouges. Les globules rouges et l'hémoglobine augmentent en proportion de l'amélioration.

La nutrition générale est ordinairement très améliorée par les injections. L'appétit augmente et l'on a, par conséquent une augmentation dans le poids du corps.

Par contre, l'action bienfaisante locale sur les lésions pulmonaires est moins manifeste et moins efficace que l'action antitoxique générale. Dans les cas favorables, malgré des faits fortsencourageants, elle s'est bornée le plus souvent à arrêter les progrès du mal sans parvenir à cicatriser la lésion déjà constituée. Ce qui fait dire à Teissier et Arloing que « l'antitoxine tuberculeuse doit être donnée à des malades indemnes d'infections secondaires, au début de l'infection tuberculeuse et non réservée au phtisique chez qui le sérum reste encore malgré tout le seul traitement rationnel, celui qu'on doit associer, cela va sans dire, à la médication symptomatique et hygiéno-diététique courante. »

Ce qui aussi permettra de nous demander si les sérums ne conviendraient pas mieux comme médication préventive que comme sérum curateur, en défendant l'organisme contre l'envahissement par le bacille sur lequel ils ne peuvent presque rien, lorsque celui-ci est installé dans la place.

Les difficultés que rencontrent, dans l'organisme, les sérums pour atteindre la bacille de Koch tiennent pour une part à la résistance spéciale du bacille et de certaines de ses toxines.

Les plus redoutables des toxines tuberculeuses sont des endotoxines qui sont par elles-mêmes peu immunisantes. Ainsi Auclair n'a jamais pu obtenir d'immunisation avec la bacillo-caséine, qui est une endotoxine excessivement active.

D'ailleurs pour qu'un sérum puisse bien agir, il faut que ses principes antitoxiques viennent facilement au contact des microbes ou de leur poison : ce que l'on peut obtenir dans les tuberculoses miliaires jeunes ou dans les tuberculoses expérimentales datant de quelques mois au plus. Mais chez les malades atteints de lésions caséeuses, les bacilles enfouis dans une substance dépourvue de circulation sanguine ou lymphatique, sont à l'abri de l'action du sérum et de ses principes curateurs.

Enfin l'apparition d'accidents de gravité variable au cours d'un traitement nécessairement long et l'emploi répété des mêmes moyens rend délicate et bien chanceuse une thérapeutique souvent inefficace.

Et de fait les accidents anaphylactiques qui, comme nous le verrons, paraissent être plus fréquents chez les tuberculeux, sont pour la sérothérapie antituberculeuse, un des gros écueils de cette méthode thérapeutique.

B. *Pouvoir bactériolytique.* — Mais la sérothérapie antituberculeuse ne devait pas se borner à rechercher une action exclusivement antitoxique. Dès la première heure, en présence des premiers résultats ou plutôt des premiers échecs, cliniciens et bactériologistes s'attachèrent à préparer un sérum à la fois antimicrobien et antitoxique. On comprenait, dès les premières applications, que le sérum doit agir à la fois non seulement sur les poisons élaborés par le bacille, mais sur le bacille lui-même. « Au reste, écrivait le professeur Landouzy, il est probable que si on trouve demain le sérum antituberculeux, il jouira des doubles propriétés antimicrobiennes et antitoxiques. »

La différence d'origine et de nature des lésions tuberculeuses permit de comprendre les résultats différents donnés dans cette maladie par les sérums, tandis que la diphtérie ou le tétanos ne résistaient point aux sérums appropriés.

Dans la diphtérie ou le tétanos, le rôle des toxines est tout ; c'est elles seules qu'il faut neutraliser. La bacille est banal, son existence est éphémère.

Bien au contraire, dans la tuberculose, le bacille est tout, la lésion joue le principal rôle. Quant aux produits solubles secrétés par lui, ce sont ceux-là mêmes que le sérum parvient à juguler dans leur manifestation biologique. Mais la résistance du bacille et sa longévité même rendent difficile l'action continue d'un sérum qui ne parvient jamais qu'à annihiler des doses minimes de poisons que le bacille secrète constamment.

Ces points essentiels conduisirent Maragliano, le premier, à expérimenter un produit nouveau de préparation complexe : la *bactériolysine* ; qui, selon lui, était plus active et joignait à ses qualités antitoxiques certaines propriétés antimicrobiennes. Ce nouveau sérum dirigé à la fois contre le bacille et ses toxines possède *in vitro* un pouvoir réel. Il empêche le développement des cultures, soit en l'ajoutant aux milieux nutritifs, soit en faisant l'ensemencement avec des bacilles demeurés préalablement en contact avec lui.

Les bacilles qui ont subi l'action de ces bactériolysines présentent les phénomènes caractéristiques de la nécrobiose.

Biologiquement, les preuves de leur efficacité sont plus discutables. Cependant Maragliano a montré qu'en injectant à des animaux des bacilles restés en contact avec elle, en même tant qu'il injectait à d'autres animaux de contrôle les mêmes bacilles, qui n'avaient eu aucun contact avec les bactériolysines, les premiers résistaient, tandis que les seconds succombaient. Tel est le principe de la bactériolysine de Maragliano. C'est

aussi la base des sérums de Vallée, Rappin, Jousset, de certains sérums de S. Arloing.

« L'aboutissant de ces méthodes de préparation fut la création des sérums à la fois antitoxiques, bactéricides et bactériolytiques qui devaient permettre de s'opposer à l'ensemble de l'infection tuberculeuse à ses différentes étapes. Par eux, on pouvait agir dès l'aurore de l'infection microbienne, atteindre le microbe, alors que le sujet n'est que bacillisé, avant qu'il ne soit tuberculeux (action bactéricide). Ces sérums ne nous laissaient pas désarmés devant l'empoisonnement tuberculineux à raison de leur pouvoir antitoxique. »

Malheureusement les résultats cliniques ne répondent pas toujours à l'idée théorique qui a présidé à l'introduction d'une méthode thérapeutique. « Dans tout état morbide, comme le dit très justement le professeur Maragliano, l'issue des efforts thérapeutiques est liée à deux ordres de facteurs : la puissance des moyens curatifs employés d'un côté, et de l'autre, le concours favorable de l'organisme.

« Un de ces facteurs ne suffit pas à donner la guérison d'aucune maladie et tant soit moins de la tuberculose ; ils sont nécessaires tous les deux. »

Expérimentalement la valeur d'une méthode thérapeutique peut être parfaite. Elle reste toujours discutable. Les réactions de l'organisme chez l'animal en expérience sont toutes autres que chez l'homme, et les conditions mêmes de cet organisme infecté expérimentalement sont bien différentes de celles de l'homme tuberculeux.

« La tuberculose est introduite par nous dans l'animal en plein état de santé et de résistance, que nous vaincrons par la quantité des bacilles injectés. L'homme, au contraire, devient spontanément tuberculeux, quand la résistance de ses tissus est déjà amoindrie. »

Ne nous étonnons donc pas si les résultats ne sont pas tou-

jours concordants, si la clinique met souvent en défaut les résultats du laboratoire.

D'ailleurs, il ne faut pas oublier, que les sérums antitoxiques, l'antitétanique, l'antidiphtérique ou l'antipneumococcique comme l'antituberculeux, même s'ils sont bactériolytiques, sont spécifiques dans le sens rigoureux du mot.

Or dans les maladies, nous avons à compter en clinique avec les infections secondaires parfois très graves, infections sur lesquelles le sérum n'a aucune prise. Ceci nous explique pourquoi la sérothérapie a donné de meilleurs résultats dans le tétanos, où les infections secondaires n'existent presque pas, que dans la diphtérie, la pneumonie, la fièvre typhoïde, la tuberculose, etc.

Nous verrons que M. Marmorek, pour parer à cet inconvénient, a associé son sérum antistreptococcique au sérum antituberculeux qu'il prépare pour combattre justement ces infections secondaires.

Mais dans l'action bactériolytique du sérum, par son efficacité même, nous pouvons avoir une nouvelle source de dangers. Comme y insistait naguère notre Maître, M. le professeur Baumel au cours d'une leçon clinique (1), l'emploi de tels sérums ne sauraient être trop surveillés. Malgré les soins apportés par ceux qui les préparent, est-on jamais sûr qu'ils ne contiennent pas des doses peut-être considérables de poisons tuberculeux actifs ? Pour le professeur Teissier, les sérums bactériolytiques tendraient à provoquer une immunisation non passive, comme les antitoxines, mais active, à l'instar d'une tuberculine très atténuée !

Sans aller jusque là, on peut admettre, avec Castaigne et Gouraud, qu'ils puissent chez le malade produire parfois une

---

(1) Baumel. Leçons cliniques du mercredi. Janvier 1913

bactériolyse intense. Alors celui-ci se trouverait comme brusquement soumis à une forte injection de tuberculine, ce qui n'est évidemment pas sans danger. Car il faut admettre que la destruction d'un nombre considérable de bacilles doit s'accompagner de la mise en liberté d'une grande quantité d'endotoxines. Et nous savons qu'elles ne sont pas toutes neutralisables par les antitoxines.

« Le fait est rare, disent Castaigne et Gouraud, mais nous croyons qu'il existe et explique certains accidents observés. Il faut y penser. »

Arloing, Teissier et Arloing ont essayé d'établir le *pouvoir préventif* et *curatif* des différents sérums.

Chez l'animal, l'expérience démontre que rien n'est plus variable que le pouvoir préventif ou curatif de ces sérums. Même il ressort des travaux de F. Arloing, de Calmette et Guérin que les résultats obtenus ainsi sont souvent bien différents de ceux qu'on semblait en droit d'attendre.

Chez le cobaye et le lapin, Arloing n'a pu atténuer la virulence des bacilles d'une culture solide malgré leur contact avec un sérum antituberculeux. Au contraire, la virulence a même semblé augmentée. Ce fait paradoxal est à rapprocher de celui observé avec le bacille de Loëffler qui pousse bien sur sérum antidiphtérique solidifié, sans rien perdre de sa virulence.

C'est que, en effet, ce sérum est, lui aussi, purement antitoxique, et que l'antitoxine n'agit que peu à peu sur les substances solubles sécrétées par les bacilles : elle n'a aucune action sur les substances endobacillaires.

Le sérum injecté dans la péritoine ou dans la plèvre du lapin, en même temps qu'une culture bacillaire liquide homogène, n'a pu prévenir le développement d'une septicémie mortelle.

Des cobayes et des lapins tuberculeux traités au sérum

n'ont pu guérir. Cependant, Arloing a constaté chez les traités une plus longue survie que chez les témoins.

Teissier et Arloing estiment que ces faits, en partie négatifs, tiennent à ce que les sérums employés sont plus antitoxiques qu'antibacillaires, plus antituberculineux qu'antituberculeux.

Mais il y a lieu d'admettre aussi que le bacille, n'étant nullement inquiété par l'action du sérum antituberculeux continue à sécréter en même abondance des produits solubles toxiques dont seules les premières doses ont été neutralisées par le sérum.

Rien ou tout au moins peu de chose de ce qu'on observe chez l'animal nous paraît devoir être rapporté à l'homme. On sait par exemple que le sérum antitétanique préserve de l'empoisonnement tétanigène l'homme et non les cobayes.

Aussi faut-il être prudent dans la détermination du pouvoir bactéricide d'un sérum et savoir que ce pouvoir est contingent à l'espèce étudiée.

Or, comme y insiste à juste titre Maragliano, il est impossible de comparer les réactions organiques du cobaye vis-à-vis de la tuberculose, à celles de l'homme. « S'obstiner à vouloir apprécier sur le cobaye les effets d'une médication spécifique destinée à la clinique humaine est partir d'une idée erronée qui retarde les conquêtes et la marche du progrès en matière de thérapie antituberculeuse. »

Dans la recherche de cette détermination où presque tous les expérimentateurs ont échoués, Maragliano a eu l'idée de combiner l'action de la tuberculine à celle du sérum. En faisant des injections de tuberculine et de sérum en quantité suffisante chez un sujet tuberculeux, on n'obtient aucune réaction locale où générale, tandis que la même quantité de tuberculine produit des réactions générales et locales. Cette capacité d'anéantir l'action toxique de la tuberculine est pour l'auteur italien le moyen le plus efficace pour juger la puissance thérapeutique d'un sérum antituberculeux. Les données four-

nies par ces recherches ne sont point absolues mais relatives, parce que la manière de réagir à la tuberculine est différente chez les différents tuberculeux.

Maragliano propose ainsi de faire le dosage du pouvoir antitoxique d'un sérum donné :

L'unité antitoxique est la quantité de sérum qui protège une quantité égale de cobaye sain contre le minimum de tuberculine capable de le tuer sûrement. Dans chaque centimètre cube de son sérum il compte 1000 U. A. ; c'est-à-dire qu'un centimètre cube de son sérum sauve 1 kg de cobaye sain contre la dose de tuberculine qui, sûrement, causerait sa mort.

Deux gouttes de sérum de Rappin annulent chez le cobaye tuberculeux l'effet toxique d'un quart de centimètre cube des tuberculine diluée.

Mais là, encore, il ne faut voir dans ces chiffres que des approximations, car S. Arloing et Descos ont vu que des cobayes ainsi traités succombaient, cependant, à longue échéance, avec des signes de tuberculisation chronique. Ces faits seraient dus aux toxines de la tuberculose, « c'est-à-dire à des produits toxiques analogues à ceux qu'Erlich, Madsen et Dreyer, Reuhs, ont montrés dans la toxine diphtérique, à côté du noyau toxinique proprement dit. »

§ III. — Autres propriétés des sérums antituberculeux

Nous devons à F. Arloing d'avoir avec soin mis en lumière certaines propriétés importantes des sérums antituberculeux qui influent d'une façon profonde et favorable sur les réactions humorales et cellulaires de l'économie indépendamment de leur action antitoxique ou bactériolytique.

Le *pouvoir agglutinant* varie de 1/10 à 1/2000 et plus, en présentant tous les intermédiaires suivant les cas.

Il y aurait 4000 à 8000 unités agglutinantes dans les sérums d'Arloing, 6000 unités dans 1 c. c. de bactériolysine de Maragliano.

Les agglutinines n'existent pas chez les animaux sains, mais se développent au cours de l'immunisation d'un pas égal avec les antitoxines. Il y aurait un rapport direct entre le pouvoir antitoxique et le pouvoir agglutinant, c'est-à-dire que plus un sérum est antitoxique, plus il contiendrait d'agglutinines.

Chez les malades traités par les sérums, on constate cliniquement que ces agglutinines élèvent le pouvoir agglutinant du sang des malades.

Dans quelques cas, Arloing aurait constaté des modifications du pouvoir agglutinant du sang des malades chez des sujets traités.

Il admet que ces modifications pourraient être le reflet de l'action heureuse du sérum sur l'économie lorsqu'on voit ce pouvoir agglutinant augmenter.

« Lorsqu'il apparaît ou progresse sous l'influence de cette médication, il est juste de penser qu'il traduit une influence immunisatrice importante. Nous avons vu le pouvoir agglutinant du sérum incomplet à 1/10 s'élever à 1/15, après 15 injections de sérum (20 c. c.) de Marmorek. Quatorze injections de bactériolysine de Maragliano (21 c. c.) ont amené l'agglutination bacillaire de 1/5 à 1/15, etc.».

Malheureusement, le développement du pouvoir agglutinant ne se produit pas toujours, car il n'est pas indissolublement lié à l'emploi du sérum.

F. Arloing et de Gebhardt ont apporté, en juin 1901, à la Société de biologie, des faits intéressants sur le *pouvoir chimiotactique* des sérums antituberculeux. Après avoir introduit aseptiquement dans le péritoine du lapin, pendant vingt-quatre heures, des sacs en baudruche remplis de divers sérums, ils ont constaté que le sérum antituberculeux, même s'il est inef-

ficace à protéger contre l'inoculation du bacille de Koch, est doué d'une *chimiotaxie* positive douze fois plus forte que celle du sérum normal.

De ces diverses expériences, répétées avec diverses espèces animales et divers sérums, il résulte qu'il y a un *rapport direct entre l'intensité du pouvoir chimiotactique et celle du pouvoir antitoxique des sérums.*

Fernand Arloing a aussi attiré l'attention sur les relations qui existent entre le pouvoir agglutinant d'un sérum et son pouvoir chimiotactique. Plus un sérum est agglutinant et plus il serait doué du pouvoir d'attirer un grand nombre de polynucléaires.

Ces faits sont délicats à mettre en évidence en clinique où il n'est point aisé de montrer la phagocytose des bacilles sous l'influence des *opsonines* spécifiques.

Au même auteur nous devons, d'avoir appliqué à l'étude des réactions humorales au cours du traitement sérothérapique, l'observation *des modifications de la formule leucocytaire neutrophile sanguine.*

La formule leucocytaire a reçu d'Arneth le nom de *peinture du sang.* Il y distingue cinq classes suivant que le leucocyte neutrophile possède 1, 2, 3, 4 ou 5 noyaux. Mais l'auteur distingue encore d'autres types qui sont les subdivisions de ces cinq groupes.

Dans la première classe il met : *M* = myélocyte (mot mauvais qui peut prêter à confusion) cellule à noyau formant une masse arrondie ; *W* = (wenig) = cellule à noyau peu dentelé ; *T* = (tief) = cellule dont le noyau est profondément incisé.

Dans les autres classes Arneth sépare les neutrophiles dont le noyau est réticulé (Schlinge = maille) ou compact et arrondi (*Rund*).

Normalement cette figure leucocytaire sanguine donne les chiffres suivants : premier groupe 5 o/o ; II, 35 o/o ; III, 41 o/o ; IV, 17 o/o ; V, 2 o/o. Or, ces chiffres se modifient profondément aux diverses phases de la tuberculose pulmonaire. On note l'augmentation du chiffre des leucocytes I et II au détriment des groupes III, IV, V, d'autant plus que le cas envisagé est grave et rapidement mortel.

Maurice Genty et F. Arloing ont confirmé, à plusieurs reprises, la proposition d'Arneth.

De l'avis de ces auteurs on note : *mononucléaires* dans les cas chroniques prolongés avec formes de résistance ; *polynucléaires* dans les formes ulcéreuses et suppuratives.

Les éosinophiles seraient l'indice des périodes d'accalmie comme l'ont montré Bezançon et de Serbonnes. Nous verrons quel rôle on veut leur faire jouer dans l'apparition des accidents anaphylactiques.

Avant la mort, la peinture du sang est semblable dans toutes les maladies, aussi bien dans la tuberculose.

Nous nous sommes attaché chez quelques malades que nous avons traités avec divers sérums, a établir les variations de cette formule du sang. Il nous paraît intéressant de noter que chez ces malades la formule, qui avait paru après les injections sous-cutanées se relever et s'améliorer, ne s'est pas maintenue, lorsque aux injections on a substitué les lavements.

Remarquons cependant que les malades ont continué à bien se trouver de l'action des lavements de sérums et qu'ils ont évité ainsi des accidents sériques.

Aussi, nous sommes-nous demandé si cette action chimiotactique ainsi que les réactions humorales qui l'accompagnent ne seraient pas autant l'effet de la piqûre elle-même que du médicament injecté sous la peau ? L'action du sérum paraît toutefois indéniable.

Le docteur Faivre, au cours d'essai de sérothérapie dans des

cas de tuberculose pulmonaire hémoptoïque, a mis en évidence dans les sérums antituberculeux un *pouvoir hémostatique*, analogue à celui qu'on accorde avec Weil à toute injection de sérum, qu'il s'agisse de sérum de lapin frais ou de sérum de cheval préparé (Hémostyl), ou de sérum antidiphtérique (Vires) (1).

Pour réelle qu'elle soit, cette action hémostatique n'est pas constante, et nous avons observé même une hémoptysie mortelle conditionnée par une poussée évolutive intense, chez un malade traité, par des injections intratrachéales de sérum.

Ainsi donc, la sérothérapie est essentiellement une immunisation passive. « L'organisme malade n'a aucun frais personnel à faire pour sa défense ; il n'a pas d'armée à lever, à équiper et à instruire dans la lutte qu'il doit soutenir. On lui envoie, pour ainsi dire, une armée de mercenaires, équipée, préparée, instruite dans un pays étranger. N'ayant pas la peine d'élaborer des anticorps, on comprend que cette préparation ne l'épuise pas ». Par contre, le sérum qu'on lui injecte est doué de propriétés générales antitoxiques et bactériolytiques qui, associées à différentes autres actions sur le milieu vital, apportent à l'organisme malade des éléments de défenses tout formés et prêts à la lutte contre la maladie.

---

(1) *Gueit*. Traitement des hémoptysies basé sur leurs indications. *Gazette des hôpitaux*, 1912, p. 1523.

CHAPITRE II

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA SÉROTHÉRAPIE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

§ I. — Indications générales de la sérothérapie

La sérothérapie chez les tuberculeux pulmonaires peut toujours être appliquée et elle n'a que peu de contre-indications. Elle s'adresse à toutes les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire, mais surtout aux formes fébriles en évolution, aux formes rapides, voire même galopantes.

« Ces cas relèvent essentiellement de la sérothérapie », qui est la méthode la plus efficace pour leur imprimer, comme le dit Rénon, une allure chronique qui permettra ensuite la guérison. La tuberculose aiguë, sous forme de pneumonie aiguë, soit de granulie, se montre beaucoup plus résistante et le sérum y échoue, le plus souvent, comme les autres moyens. Dans les formes torpides arrêtées, il se montre aussi de peu d'utilité.

Il est, comme y insiste Weil, indiqué encore dans les formes compliquées de lésions laryngées ou viscérales.

Quand on l'applique au traitement des formes graves, il ne faut pas lui demander trop. Il faut se contenter des avantages que l'on peut obtenir. Le plus souvent il permet au mal de passer à la chronicité et aide ainsi à l'application d'autres méthodes thérapeutiques qui n'ont guère plus d'efficacité que lui.

Mais si, dans l'infection bacillaire, il convient de diriger une sérothérapie contre le bacille et ses poisons, on doit aussi penser qu'à côté de la maladie, il y a le malade. Ce tuberculeux à qui on injecte le sérum n'est point un sujet inerte : il a des réactions. Nous avons vu quelles sont celles qui sont le plus et le mieux influencées par la sérothérapie. Mais pour que ces réactions se produisent il faut que l'organisme malade ne le soit pas trop et que ces réactions soient encore possibles. Aussi voyons-nous échouer presque à coup sûr la sérothérapie dans les formes hectiques de la tuberculose, chez le tuberculeux phtisique.

C'est pourquoi il importe d'agir le plus rapidement possible et le plus tôt, dès les premiers signes de l'infection bacillaire, « alors que l'individu n'est que bacillisé ».

« On ne saurait demander à une médication spécifique autre chose que de combattre le seul élément spécifique contre lequel elle est dirigée. Ne sait-on pas, que le sérum antidiphtérique échoue contre les diphtéries combinées ou aggravées par l'adjonction d'une infection streptococcique grave ? Pourquoi demander plus à un sérum antituberculeux ? Si l'on veut obtenir les effets rationnels de la médication, il faut y avoir recours alors que l'infection tuberculeuse est seule en cause, c'est-à-dire lorsqu'elle est de date récente et qu'il s'agit d'une tuberculose fermée. C'est la condition du succès, et cette condition est d'autant plus facilement réalisable que l'injection de sérum est habituellement sans danger ».

Voici, en effet, à quoi se réduisent les causes de l'insuccès de la sérothérapie :

Ou bien l'on intervient trop tard et le sérum n'aurait alors qu'une action préventive ;

Ou bien les doses injectées sont trop faibles pour neutraliser les effets des poisons bacillaires ; mais alors on risque des accidents, parfois graves, car pour peu qu'on dépasse certai-

nes doses, la fièvre s'allume, une poussée congestive se fait autour du foyer lésionnel, l'état général dépérit. Il faut revenir aux doses plus faibles.

Ou bien les associations microbiennes sont-elles de nature à gêner l'action spécifique du sérum, et par leur abondance viennent-elles peu à peu se substituer au bacille de Koch et constituer des lésions sur lesquelles la sérothérapie ne peut rien.

Renon et Guinard ne veulent reconnaître, dans la médication par les sérums, qu'une thérapeutique spécifique d'origine, mais non de fait.

Pour eux, la spécificité des produits bacillaires employés dans la préparation des sérums n'entraîne en rien la spécificité de son action thérapeutique.

« La sérothérapie de la tuberculose pulmonaire n'aspire pas à l'infaillibilité ; pour l'instant elle n'est qu'un *traitement* partiel *de l'infection tuberculeuse*, visant quelques-uns des symptômes de la bacillose sans les atteindre tous. »

Notons encore que l'immunité conférée par la sérothérapie est nécessairement de courte durée. Aussi conviendra-t-il, dans une infection qui est longue et tenace, de pratiquer longtemps le traitement.

§ II. — Indications spéciales des divers sérums

Longue durée du traitement, dans des tuberculoses jeunes évolutives, aiguës, mais fermées de préférence, résume les indications générales de la sérothérapie.

La *sérothérapie antitoxique* conviendra aux toxémies tuberculeuses, dans les formes aiguës septicémiques, dans les tuberculoses ganglionnaires ou pulmonaires bénignes.

La fièvre de tuberculeux sera modifiée par cette médication.

Les formes ulcéreuses et fibrocasécuses sans grandes réactions seront heureusement influencées aussi.

« Les tuberculoses cavitaires, ou associées ne sauraient être modifiées bien favorablement par le traitement sérique spécifique. On peut néanmoins le tenter en étant prévenu de la possibilité de son échec. Le sérum constitue, en effet, la seule thérapeutique biologique possible dans ces cas graves ».

Il y a donc opposition capitale entre les indications de la sérothérapie antitoxique et les indications de la tuberculine. Mais elles pourront dans quelques cas être employées l'une et l'autre alternativement chez le même sujet, voire même associées.

Aussi les nouvelles préparations de sérum antituberculeux, possèdent-elles des qualités propres qui les rapprochent de la tuberculine. Ce sont, quelques-uns du moins, des tuberculino-sérums. De ce nombre le nouveau sérum de Rappin, le sérum de Vallée, la bactériolysine de Maragliano.

Ces sérums paraissent doués de propriétés analogues à celles des sérums antitoxiques, à cela près qu'il s'y ajoute une activité plus grande qui peut provoquer directement ou par bactériolyse de légères réactions générales ou locales qui peuvent en limiter les indications.

Cependant, il ne faudrait pas croire que l'apparition de quelques réactions doivent faire délibérement rejeter l'emploi de tels médicaments. Et le professeur Rappin a pu nous écrire qu'à son avis on pourrait, dans une certaine mesure, rechercher avec ménagement la dose minima utile pour amener une légère réaction. Pour lui, de tels effets réactionnels se maintenant dans certaines limites ne pourraient qu'être profitables aux malades.

Nous touchons ici bien près à la tuberculinothérapie.

« Mais malgré ces principes généraux à la lumière desquels on peut poser les indications de la sérothérapie, il faut bien avouer qu'un certain empirisme règne encore dans les tentatives de traitement. Il est difficile, malgré une grande habitude,

de déclarer à l'avance, si un malade bénéficiera d'un traitement sérique et quel sérum sera chez lui le plus efficace. On a sur ce point les surprises les plus inattendues ; un sérum peut agir là où un autre avait échoué. Cela prouve les multiples inconnues de la clinique. »

Un point sur lequel nous n'avons pas vu les auteurs insister et qui nous a paru digne d'intérêt est le fait que, au cours du traitement, les effets d'un sérum s'épuisent sans qu'on puisse en relever les raisons. Or dans quelques cas un nouveau sérum appliqué amène de nouveaux résultats favorables.

§ III Contre-indications

On est d'avis que la sérothérapie n'a d'autre contre-indication que la sensibilité individuelle de certains tuberculeux qui ne peuvent supporter ni injections, ni lavements, et chez lesquels l'usage du sérum amène, avec une aggravation des lésions, un trouble profond dans la nutrition générale. En étudiant les accidents de la sérothérapie nous verrons ce qu'il faut penser des tuberculeux hippophages et des tuberculeux asthmatiques prédisposés à ces accidents.

Peut-être qu'une éosinophilie intense pourrait seule faire contre-indication, s'il est vrai qu'elle soit l'indice d'une crise d'accidents anaphylactiques !

Un état fébrile ou subfébrile, les hémoptysies, ainsi que l'évolution rapide des lésions permettent l'application continue et régulière de la sérothérapie, tandis qu'ils contre-indiquent tout à fait la tuberculine. Ils réalisent même dans la sérothérapie un moyen de sédation.

Le jeune âge des sujets n'est pas non plus une contre-indication. On peut faire absorber à des enfants des doses considérables de sérum, sans amener de réaction, alors qu'un adulte, dans les mêmes conditions, ne pourrait les supporter.

CHAPITRE III

LES VOIES D'ADMINISTRATION DES SÉRUMS DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE (1)

Dans une série de communications faites avec notre maître M. le professeur Gaussel, nous nous sommes attachés à étudier l'action des sérums antituberculeux. Nous avons montré, aux hasards de la clinique, les résultats qu'on en peut attendre, et aussi les inconvénients qui peuvent naître de leur emploi nécessairement prolongé, les moyens que nous avons de prévenir ou de combattre ces accidents.

Parmi les voies d'administration du sérum, qui ont été proposées, il convient de mettre un peu d'ordre et de préciser pour chacune d'elles les indications et l'opportunité.

En thérapeutique générale de la tuberculose, les sérums ont été employés, soit comme médicaments à action générale, soit, beaucoup plus rarement, en applications locales.

« Le sérum, employé comme médicament général, est apporté au foyer tuberculeux par la voie circulatoire : c'est par le sang que les antitoxines vont agir sur les produits toxiques bacillaires et sur le bacille tuberculeux lui-même. Le sérum

(1) *Gaussel* et *Gueit*. Sur les voies d'administration des sérums antituberculeux, Société des sciences médicales de Montpellier, 17 janvier 1912.

se donne alors par la voie hypodermique ou par la voie digestive, le plus souvent en lavements, quelquefois par la bouche. »

A côté de ces modes d'administration générale du sérum, il y a de nombreuses voies qui permettent d'amener directement le médicament au niveau de la région malade ; parfois, on suit une voie naturelle : par exemple, quand on injecte le sérum dans la trachée, quand on fait des instillations vésicales à travers l'urèthre, ou des pulvérisations sur un foyer tuberculeux bucco-pharyngé ; dans d'autres cas, on utilise une voie pathologique (trajet fistuleux) ou on en crée une artificielle (injection dans le foyer d'un abcès froid, injection pleurale ou péritonéale, injection dans le canal rachidien).

En tuberculose pulmonaire, nous ne nous occuperons que des voies d'administrations générales et des voies à action locale sur l'appareil broncho-pulmonaire.

Nous remarquerons que quelquefois le sérum est donné en même temps par des voies différentes de façon à agir sur l'état général et sur l'état local à la fois.

§ I. Voies d'administration a action générale

C'est le mode d'administration de beaucoup le plus employé. C'est celui que nous avons utilisé pour la plupart des malades dont nous rapportons plus loin les observations.

Il y faut distinguer la voie *sous-cutanée* ou *hypodermique*, la *voie rectale* et la *voie buccale*.

La voie *intraveineuse*, uniquement employée expérimentalement et qui a pu être conseillée dans des cas graves à marche rapide, n'est plus possible lorsqu'il s'agit d'un traitement de longue durée dans les formes chroniques de la

tuberculose pulmonaire, formes fibro ou ulcéro-caséeuses communes.

Le lieu d'élection pour l'injection *sous-cutanée* est la fesse ou la face externe de la cuisse. On peut aussi les faire au flanc ou à la face postérieure de l'épaule et mieux dans la masse charnue du deltoïde. Il faut préférer les injections profondes aux injections superficielles qui exposent davantage aux infiltrations œdémateuses dans la région de la piqûre. Il est prudent de commencer par des doses faibles — un quart ou un demi-centimètre cube avec le sérum de Rappin ou de Maragliano — pour tâter la susceptibilité du malade, et en tenant compte des réactions possibles et des résultats obtenus, on arrive progressivement aux doses plus élevées, sans dépasser cinq centimètres cubes par jour et par injection avec le sérum de Marmorek. Cette dose doit être considérée comme un grand maximum, le plus souvent on se maintiendra au chiffre moyen de 2 ou 3 centimètres cubes. Dose et fréquence varient notablement d'un malade à l'autre, le médecin se basant sur l'état du malade et sur les phénomènes réactionnels pour modifier sa ligne de conduite. Certains sérums, à pouvoir bactériolytique très actif, ne doivent s'employer qu'à doses faibles tous les huit jours : tel le sérum de Rappin.

Ces injections sont habituellement bien supportées, mais il faut de temps en temps en suspendre l'emploi pour permettre à l'organisme de se reposer. Lorsque huit ou quinze jours après on en reprend l'usage, il faut craindre l'apparition d'accidents anaphylactiques.

Pour éviter, ou mieux pour atténuer ces accidents toujours possibles, on fera bien d'user des procédés recommandés par Besredka et nous-même. L'injection faite à dose thérapeutique de 1 à 5 cc. doit être précédée, au préalable, d'une injection de 5 à 12 gouttes du même sérum 4 heures auparavant. Cette injection vaccinante peut être remplacée par un lavement de

5 cc. de sérum antituberculeux administré 6 heures et même plus avant l'injection thérapeutique (Gaussel et Gueit).

Dans une communication récente de la *Presse médicale*, P. Courmont rapporte plusieurs faits d'accidents sériques simples ou anaphylactiques survenus à la suite d'injections de sérum précédées de lavements.

Dans ces cas, ainsi que l'auteur le fait remarquer lui-même, les lavements avaient été donnés 48 heures avant la première injection cutanée.

Or, des faits cliniques observés et des recherches expérimentales de Léon Bernard, Debré et Porak, nous croyons devoir conclure que pour qu'un lavement desanaphylactisant puisse produire son effet utile, il doit être donné 6 heures au moins et 24 au plus avant l'injection thérapeutique. Nous reviendrons sur les raisons d'une telle opinion.

La voie hypodermique doit être réservée aux tuberculoses fébriles. Un fait digne de remarque, c'est la tolérance plus parfaite du sérum par cette voie dans les tuberculoses à marche rapide que dans les tuberculoses apyrétiques.

Mais on a aussi pensé que l'administration seule des *lavements* de sérum pouvait produire des effets thérapeutiques aussi avantageux que les injections sous-cutanées tout en mettant à l'abri des accidents que font justement craindre ces injections.

C'est d'ailleurs actuellement par la voie rectale que les sérums antituberculeux sont le plus souvent administrés aux malades.

Marmorek et à sa suite Vallée, en se basant sur des faits expérimentaux montrés par Besredka, ont conseillé d'administrer leurs sérums par cette voie.

Vallée prépare même un sérum exclusivement réservé pour la voie rectale.

Dans leur étude sur le mécanisme et la prévention des

accidents de la sérothérapie antituberculeuse, Léon Bernard, Debré et Parak ont recherché si la vaccination antianaphylactisante par voie intestinale était un fait réel? Si le sérum injecté dans le rectum était absorbé?

Dans une communication récente à la Société de pédiatrie, Lesné et Dreyfus ont prétendu démontrer l'inefficacité clinique et expérimentale de l'administration des sérums par cette voie. Ils reconnaissent bien aux albumines hétérogènes la propriété de passer dans le sang grâce à la perméabilité rectale, mais admettent, sans autres preuves, que les antitoxines absorbées en même temps restent sans effet et cela sous l'action du foie qui arrêterait et transformerait toxines et antitoxines. Si cette opinion est soutenable en ce qui concerne l'administration des sérums par la voie buccale, nous dirons, pour notre part, que nous ne la croyons pas justifiée au sujet de la voie rectale. Il n'est nullement prouvé que toute l'antitoxine du sérum, absorbée par le rectum, doive passer par le foie avant de se répandre dans l'économie toute entière. Les veines hémorroïdales moyennes, qui constituent une des parties essentielles du plexus veineux péri-rectal, aboutissent aux veines honteuses et de là aux iliaques internes et à la veine cave inférieure; d'autre part, un riche plexus lymphatique entoure l'ampoule rectale et la baigne de ses réseaux: c'est par là croyons-nous que l'antitoxine sera absorbée, et rapidement disséminée dans l'organisme sans se soumettre à l'action du foie.

Pour nous, cliniquement, le problème semble résolu par l'affirmative. Si le passage des antitoxines du sérum est de démonstration moins certaine au point de vue expérimental, a clinique est là pour prouver que les sérums antituberculeux donnés par la voie rectale ont une action effective chez les tuberculeux.

A l'aide d'un sérum de cheval préparé spécialement, Léon

Bernard, Debré et Porak ont cherché directement dans le sang les albumines du sérum de cheval par la réaction de précipitation. Ils ont pu mettre en évidence ainsi la présence de l'albumine hétérogène dans plus de la moitié des cas. Le passage du sérum est donc possible à travers le rectum. Mais l'antigène ainsi absorbé ne provoque pas la formation d'anti corps précipitants. « Peut-être, disent-ils, peut-on attribuer à ce phénomène, qui semble impliquer une modification dans l'activité biologique des albumines du sérum, qu'il ne se produise pas d'accidents sériques. Peut-être aussi peut-on s'expliquer par là que la sensibilisation de l'organisme soit alors insuffisante à provoquer l'anaphylaxie. »

Il faut, quand on s'adresse à la voie rectale, donner des doses de sérum plus élevées que par la voie hypodermique : 2 à 5 cc. de bactériolysine de Maragliano, 5 à 10 cc. de Marmorek ou de Vallée. Pour être efficace, il est nécessaire que le lavement de sérum soit précédé d'un lavement simple évacuateur.

Les indications de la voie rectale sont celles de la sérothérapie antituberculeuse en général : tous les malades peuvent recevoir le sérum en lavements, mais l'expérience démontre que la voie hypodermique donne de meilleurs résultats, en particulier chez certains tuberculeux fébriles.

Cependant, certains malades ne peuvent les supporter bien longtemps. Après une ou deux séries de lavements, on voit parfois survenir des phénomènes douloureux, inflammation banale ou rectite vraie, aux fondements. Les malades sont accablés de crises de diarrhée avec ténesme et épreinte, qui leur font évacuer, au prix de mille douleurs, une sérosité parfois sanguinolente. On voit souvent les lavements exagérer une fluxion hémorroïdaire, et de ce fait ils sont contre-indiqués.

En ce qui concerne la *voie buccale* ou gastrique, les travaux du professeur Figari (de Gênes), du docteur Luigi Sivori, du docteur Costanzo Einaudi (de Turin), ont été communiqués

par leurs auteurs au VIIe Congrès international contre la tuberculose, tenu à Rome en avril 1912.

Ces auteurs ont vu qu'ils pouvaient faire absorber à des animaux de différentes espèces par la voie gastrique les substances spécifiques antituberculeuses et déterminer dans l'organisme le développement d'une immunité spécifique. En France, Darier aurait fait des constatations analogues avec le sérum antidiphtérique.

Malgré l'autorité des médecins italiens précités, nous n'avons qu'une foi limitée dans l'efficacité des sérums administrés par cette voie.

Certainement les sérums sont bien supportés par le tube digestif. Mêlés à du sirop de framboise dans un julep de 120 gr., ils constituent une potion agréable, facile à faire prendre, même à des enfants.

Mais l'action des sucs gastriques et l'intervention active du foie dans l'utilisation des substances albuminoïdes ingérées par l'estomac, nous paraissent de nature à modifier tellement profondément les substances albuminoïdes du sérum que son pouvoir antitoxique nous paraît grandement compromis.

A savoir si le foie, agissant contre cette antitoxine comme contre un poison quelconque, ne pourrait pas la détruire en neutralisant ses effets ?

Quoi qu'il en soit, nous n'avons observé aucun changement dans l'état de 5 à 6 malades à qui nous avons prescrit le sérum par la bouche.

Nous avons, chez trois malades, utilisé un produit spécialisé l'*hémoantitoxine*, produit analogue à l'hémoglobine Deschiens, auquel le fabricant a ajouté 20 o/o d'antitoxine tuberculeuse du professeur Maragliano. Sous son influence, nous avons vu renaître l'appétit et les forces chez un de nos malades. Mais nous nous sommes demandé s'il ne fallait pas voir là les heureux effets de l'alcool et des essences aromatiques que

contient également ce produit et qui en font un apéritif, eupeptique. L'action de l'antitoxine contenue ne nous est point apparue, pas plus sur la courbe thermique que dans le degré de l'expectoration ou des lésions.

§ II. Voies d'administration a action locale

Dans la tuberculose pulmonaire, les voies d'administration à action locale peuvent être la voie trachéale ou laryngée, la voie pleurale ou transpleurale pour atteindre un foyer pulmonaire.

Employé ainsi localement, au voisinage ou au niveau même du foyer tuberculeux, le sérum paraît avoir une action utile dans quelques cas, mais ses applications demandent à être aussi prudentes et aussi surveillées que possible.

La voie intratrachéale a été remise en honneur par une série de travaux récents, pour l'administration de médicaments dans les maladies de l'appareil broncho-pulmonaire. Chez les tuberculeux, Berthelon (de St-Feyre-Creuse) a montré comment la voie trachéale permet d'éviter les accidents d'anaphylaxie sérique avec le sérum antituberculeux.

Nous avons appliqué chez quelques malades, dont nous rapportons ici les observations, ce mode de traitement, mais n'en avons point reconnu de merveilleux effets.

Nous croyons d'ailleurs devoir faire des réserves sur l'opportunité de cette méthode. Elle n'a aucun avantage sur la voie rectale si l'on cherche seulement à éviter les accidents sériques. Elle nécessite d'ailleurs l'intervention du médecin. Enfin, comme on va le voir, elle peut présenter des dangers :

Observation Première.

(Résumée)

L. Alexandre, 53 ans, cultivateur. Alcoolisme et surmenage, tuberculose laryngée à forme végétante. Dysphonie et aphonie. Hémoptysie récente. Tuberculose cavitaire du poumon gauche avec ramollissement du sommet droit. Evolution subfébrile. Crises de spasmes glottiques avec syncope.

Pulvérisation de sérum deux fois par jour avec:

Sérum de Marmorek	2 cc.
Glycérine	5 cc.
Sérum physiologique	30 cc.

Diminution de la température depuis les pulvérisations, meilleur état général depuis le 28 octobre, aphonie persiste sans douleur ; malade reçoit ensuite deux injections trachéales qu'on interrompt à cause de quelques crachements de sang.

Observation II.

(Résumée)

G.. Henri, 27 ans, femme morte bacillaire il y a 5 mois. Homme de peine et garçon d'hôtel, absinthisme, tuberculose ulcéro-caséeuse avec ramollissement, fièvre et cachexie. Ulcérations tuberculeuses des deux cordes vocales.

Pulvérisations de sérum de Marmorek et instillations sur les ulcérations laryngées. Se sent mieux de ce traitement, appétit meilleur, tousse et crache moins. Reçoit une série de 12 instillations à la suite desquelles fait une poussée fébrile intense 39°5. Dans les jours suivants, hémoptysie abondante qui a été le signal d'une poussée évolutive mortelle.

Dans ces deux cas, amélioration passagère des signes fonctionnels, sans modifications des lésions, qui progressent au contraire activement et paraissent présenter une aggravation du fait du traitement.

Chez ces malades et chez quelques autres, nous avons adjoint au traitement par les injections trachéales les *pulvérisations* du pharynx et du larynx à l'aide de sérum tiédi, dilué au quart dans de l'eau glycérinée. Dans un ou deux cas, nous avons paru retirer quelques effets de ces pulvérisations. Est-ce coïncidence, ou effet réellement utile ? L'application de la méthode — qui ne présente aucun danger — à de nombreux cas pourra seule élucider la question.

Observation III.

(Résumée)

J.. Marie-Louise, 16 ans, tuberculose fibrocaséeuse sans ulcération, bilatérale à évolution fébrile. Malade traitée antérieurement par des injections et des lavements de sérum de Marmorek.

Présente en octobre 1912 des lésions pharyngo-laryngées d'inflammation bacillaire sans ulcération.

Deux fois par jour, pulvérisations de sérum suivant la formule :

Sérum de Marmorek	2 cc.
Sérum physiologique	30 cc.
Glycérine	5 cc.

renouvelées deux fois par jour, 10 jours de suite.

A partir du 1er décembre, injections trachéales de sérum 3cc. avec la séringue de Béhag tous les deux jours.

Aucune amélioration. Irritation plus marquée des cordes vocales toux sèche, diminution de l'expectoration. Augmentation de la fièvre 38°5-39°.

Observation IV.

(Résumée)

L... Germaine, 25 ans, hérédité bacillaire chargée : père et mère, 1 frère, 1 sœur, morts bacillaires. Tuberculose bucco-pharyngée avec infiltration profonde des deux sommets, fièvres à grandes oscillations, cachexie rapide. Tuberculoses osseuses articulaires et ganglion-

naires. On note des ulcérations sur la moitié droite du pharynx, sur les amygdales et le voile du palais

Lésions très douloureuses un moment, calmées par les pulvérisations de sérum qui, pendant 48 heures, paraissent diminuer la fièvre et faciliter la déglutition. Cependant reprise rapide de l'évolution des lésions, et mort par cachexie, en quelques jours.

Observation V.

(Résumée)

C... Cyprien 28 ans, cultivateur, bacillose ulcéro-caséeuse fébrile, laryngite spécifique. Malade traité antérieurement par les lavements de sérum de Marmorek. Alcoolisme.

Reçoit à partir du 4 novembre 1912 des pulvérisations de sérum de Marmorek et fait tous les deux jours une injection trachéale. Augmentation de la fièvre. Pertes des forces et de l'appétit, marche progressive des lésions. *Dysphonie*.

Somme toute, pas de résultats.

Ainsi, soit en pulvérisations, soit en injections trachéales, nous voyons que le sérum agit trop directement et entraîne des réactions trop vives ; il diminue les sécrétions, exagère la dyspnée et la fièvre. Nous ne nous montrons pas partisans de ce mode d'administration.

Nous n'avons pour notre part aucune compétence en ce qui concerne les injections *intrapleurales*, ou *transpleurales* dans les cavernes des poumons suivant la technique conseillée par Maragliano. Nous n'avons pas eu l'occasion de les employer. Cependant nous ne croyons pas qu'il y ait là une méthode thérapeutique applicable à de nombreux cas.

Toute ponction au fin d'injection, voire même sérothérapique, est une petite opération à laquelle il faut soumettre le malade. Il peut y avoir souillure involontaire du trajet suivi par l'aiguille, on pourra voir se créer par là une fistule

peut-être intarissable comme cela se produit dans les ponctions d'abcès froids tuberculeux. Lorsqu'il s'agit de la plèvre, et à plus forte raison si l'on fonctionne le poumon à son travers, ce trajet fistuleux peut être le point de départ d'un pyopneumothorax qui peut ne pas avoir d'effets utiles dans ces cas.

Aussi croyons-nous devoir recommander la prudence et une grande aseptie, si l'on croit à une indication pour intervenir par cette voie.

Pour nous, concevant qu'il est plus utile d'agir par les voies sous-cutanée ou rectale, nous préfèrerons agir lentement sur l'état général en imprégnant l'organisme tout entier des antitoxines spécifiques. Nous éviterons ainsi les applications locales, trop directes du sérum à la lésion, qui nous paraissent irritantes, même à petite dose, et déterminent parfois des réactions intenses résultant peut-être d'une bactériolyse trop énergique au niveau de la lésion.

CHAPITRE V

ACCIDENTS DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE. — ACCIDENTS SÉRIQUES SIMPLES. — ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES.

L'emploi de plus en plus répandu des sérums antitoxiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire nous amène à parler d'un certain nombre de phénomènes morbides qui leur sont imputables et qu'on réunit sous le nom d'*accidents sériques.*

Ces accidents, dont l'intensité varie avec les individus et le moment de leur apparition, doivent être distingués en *accidents sériques simples* et *accidents anaphylactiques.*

a) *Accidents sériques simples.* — Ce sont ceux qui peuvent survenir après toute injection de sérum et cela dès la première injection. Leur fréquence est grande si l'on considère les statistiques étrangères. Mais en France, on ne les relève que dans 14 o/o des cas. Est-ce à dire que les sujets étrangers sont plus sensibles que nos malades ? Non point quoiqu'un facteur individuel important intervienne dans la genèse de ces accidents ; mais il nous paraît que le petit nombre de faits de ce genre que nous observons tient à ce que nos sérums sont préparés avec plus de soins et l'objet de vérifications successives avant d'être livrés au public.

On peut observer des inflammations diverses du tissu cellu-

laire au point de l'injection, allant de la lymphangite simple jusqu'à l'abcès véritable pyohémique. Il y a toujours de la douleur au point d'injection.

Mais en même temps ces accidents peuvent se présenter sous formes d'algies diverses, quelque jours après l'injection, ou d'éruption urticarienne.

De cinq à neuf jours après l'injection, peut apparaître de l'*urticaire* qui est relativement fréquente ; elle peut siéger sur tous les téguments, voire même les muqueuses, et causer par exemple aux paupières, aux lèvres, des œdèmes assez accentués. elle s'accompagne surtout de démangeaisons plus ou moins intenses et parfois de fièvre assez élevée. On peut noter de l'état saburral des voies digestives : anorexie, nausées, constipation ; un tableau d'intoxication plus ou moins prononcée. Elle dure rarement, plus de deux ou trois jours, si l'on n'est pas obligé de faire une nouvelle injection. Il peut y avoir anurie et dysurie.

Mais on peut observer aussi d'autres *éruptions* de nature polymorphe, mais toujours démangeantes. Elles sont plus accentuées au niveau du point d'injection. Ces éruptions peuvent simuler, à s'y méprendre, la rougeole ou la scarlatine. Marfan a signalé un type d'érythème un peu spécial qui caractérise des bandes polycicliques couvrant le corps sous formes d'arabesques. Il lui donne le nom d'« érythème marginé aberrant. »

Des douleurs articulaires ou musculaires peuvent marquer, dans les jours qui suivent une première injection, cet état particulier d'intoxication dû au sérum. Elles sont moins fréquentes cependant que les autres accidents et disparaissent rapidement.

Von Pirket et Schick ont décrit sous le nom de Sérum-Krankeit une entité morbide observée seulement à la suite d'emploi des sérums allemands. Elle est caractérisée par une éruption.

Cette maladie présente une période d'incubation, une période d'invasion, une période d'éruption ou d'état, une période de terminaison.

Comme toute période d'incubation, l'*incubation* de la maladie du sérum a une durée parfaitement silencieuse de huit à douze jours.

« L'*invasion* est annoncée par de la sensibilité locale avec rougeur de la peau et par la tuméfaction des ganglions de voisinage.

La *période d'état* est caractérisée par la fièvre plus ou moins élevée selon les cas et affectant la forme continue, rémittente ou intermittente. Les exanthèmes qui apparaissent d'abord habituellement au point d'injection, se généralisent ensuite en affectant le type ortié ou mobilliforme.

Les ganglions sont toujours durs et douloureux ; quand leur volume diminue, on peut annoncer la fin de la maladie.

Les arthropathies sont habituelles et très tenaces, affectant surtout les petites articulations des mains et des pieds, mais pouvant aussi intéresser les grosses jointures.

Les œdèmes sont constants, non-seulement au point d'inoculation, mais aussi à la face, aux paupières, aux membres inférieurs.

L'état général est fortement touché, on constate de l'aligurie et de l'albuminurie ; les malades présentent de la céphalée, de l'agitation, du délire, de l'angoisse et parfois un état marqué d'adynamie.

La *terminaison* arrive habituellement en quelques jours et s'annonce par la disparition de la fièvre et de l'exanthème et par une crise urinaire. »

Mais parfois des troubles nutritifs peuvent subsister longtemps et conduire le malade à la cachexie et à la mort.

Cette maladie du sérum, qui n'a guère été étudiée qu'en Allemagne, ne se montre que très rarement dans la séro-

thérapie antituberculeuse où les accidents observés se bornent habituellement aux symptômes locaux ou généraux précédemment décrits.

b) Mais bien plus importants sont les *accidents dus à une réinjection*. Ils constituent les accidents que, depuis Ch. Richet, on rattache à l'*anaphylaxie*. On admet que pour qu'il y ait accident de réinjection, celle-ci ne doit être pratiquée que trois ou quatre semaines après la première. Dans ces conditions, il y a, à proprement parler, anaphylaxie. Dans le cas contraire, si l'injection a été pratiquée moins de trois semaines après la première, ses effets n'ont pu que s'ajouter à ceux de l'injection précédente et ne peuvent en aucune façon déchaîner l'anaphylaxie.

La fréquence de tels accidents est considérable, si l'on en croit les auteurs qui portent à 86 o/o des cas les accidents observés dans ces conditions.

Leur rapidité d'apparition est quelquefois extrême. Dans d'autres faits, ils sont plus ou moins tardifs. Quant à leur intensité, ils peuvent être généralisés ou limités au point d'injection.

Accidents anaphylactiques aigus généralisés. — Ils sont caractérisés par le *phénomène de Richet*.

Le premier, Richet, avec son élève Portier, en 1902, décrivit un ensemble de symptômes aigus survenus chez le chien après réinjection intraveineuse d'un produit toxique retiré des tentacules des actinies, à dose non mortelle. Des faits de ce genre avaient été constatés déjà par d'autres observateurs dans d'autres espèces animales, mais personne n'en avait fait une entité morbide.

Les symptômes de l'anaphylaxie sont toujours les mêmes, quelles que soient les substances qui l'aient provoquée. Chez

le chien, ils se prêtent mieux à l'analyse que sur le cobaye, encore que le cobaye y soit particulièrement sensible.

En première ligne, on note un *abaissement de la pression artérielle*. Dès 1902, Richet attirait l'attention sur ce point que Bied et Krauss, ont très bien étudié, ainsi qu'Arthus. Mais cet abaissement considérable, survenant avec des doses minuscules, n'est pas, comme les savants physiologistes viennois semblent le croire, la cause des autres phénomènes de dépression qui surviennent alors ; c'est la *conséquence* d'une intoxication très profonde du système nerveux.

A côté de la dépression ou hypotension artérielle, on note les *vomissements* qui peuvent être extrêmement rapides et apparaître avant que l'injection ne soit terminée.

Dans les formes très légères, l'anaphylaxie se borne à produire du *prurit* ou un *érythème polymorphe*.

La *dyspnée* est un phénomène constant dans l'anaphylaxie aiguë. Elle devient presque asphyxique tout au moins anxieuse. Cependant le sang reste rouge et le cœur n'accélère pas ses battements.

Les *pupilles sont constamment dilatées*. L'œil est hagard, fixe. La *sensibilité* dans les cas graves est abolie. Les reflexes disparaissent. Il y a une *perte de conscience* presque complète ; on note du relâchement des sphincters. Les *contractions intestinales* peuvent aboutir à une diarrhée hémorragique avec ténesme et épreinte.

L'*impotence musculaire* peut être accusée, elle peut aller jusqu'à l'impuissance motrice complète.

Ainsi que le dit Ch. Richet « tous ces phénomènes, très concordants, se comprennent parfaitement si l'on admet un empoisonnement suraigu du système nerveux central, atteignant l'appareil de la conscience, du mouvement et de la sensibilité, ainsi que les centres vasomoteurs. »

Ce qui caractérise encore ces accidents anaphylactiques,

c'est que tous les phénomènes qu'ils présentent, s'ils ne se terminent pas en une ou deux heures par la mort, semblent brusquement cesser. « Tout d'un coup l'animal se relève, et, quoiqu'il soit encore un peu affaibli, paraît momentanément rétabli. La respiration reprend son rythme normal, et sauf les vomissements qui persistent plus longtemps, tout semble revenu dans l'ordre. C'est ce que Besredka a appelé le *choc anaphylactique*, dont on peut dire que la fin survient aussi vite que l'invasion. ».

Parmi les malades que nous avons soumis à la sérothérapie antituberculeuse et chez lesquels nous n'avions pas pris de précaution désanaphylactisante, il nous a été donné d'observer des accidents de ce genre ; voici d'ailleurs le résumé de ces observations ;

Observation A. — M... Frédéric, âgé de 23 ans. Bacillose pulmonaire bilatérale à forme ulcéro-caséeuse, a été soumis aux injections de bactériolysine de Maragliano à partir du 1er août 1912.

Peu après son entrée reçoit 11 injections de 1 cc. (une tous les deux jours). Ces injections sont bien supportées, sauf une légère réaction thermique le soir de l'injection. Après 25 jours de repos, on commence une deuxième série d'injections de 2 cc. (une tous les deux jours). A la septième injection de cette nouvelle série, le malade présente brusquement, quelques instants après l'injection, des phénomènes syncopaux avec cyanose de la face, refroidissement des extrémités, frissonnements. Le pouls petit, rapide, est en *hypotention marquée*, il est à 140 pulsations et plus. Le soir le thermomètre monte à 40°.

Le lendemain tout était rentré dans l'ordre.

A noter que ce malade à qui nous avions antérieurement conseillé l'usage de la viande crue, commença à faire usage de *viande crue de cheval* en même temps que nous reprenions les injections de bactériolysine. Nous reviendrons sur ce point.

Observation B — C. Célestin, 44 ans, bacillose pulmonaire bilatérale à forme fibrocaséeuse, *à tendance asthmatiforme*, est soumis, depuis le 1er août 1912, aux injections hebdomadaires de sérum de Rappin.

En août, 4 injections d'1/4 de cc. ; en septembre 4 d'1/2 cc. ; en octobre et novembre une de 3/4 cc. et 4 de 1 cc.

Lorsque le 15 novembre, après une injection de 1 cc. de sérum, le malade présente quelques secondes après l'injection des phénomènes d'anaphylaxie généralisée.

A peine venait-on de lui faire l'injection qu'il éprouve une sensation pénible d'étouffement avec congestion de la face et brouillard devant les yeux. Tendance à la syncope. Douleurs vives dans les reins arrachant des gémissements. Douleurs dans les membres inférieurs qui persistent encore, bien qu'atténuées, le lendemain.

Pouls, petit, filiforme presque incomptable, maux de tête.

Une minute après au plus la plupart des accidents avaient disparu, et le malade n'en conservait qu'une sensation générale de fatigue et de brisement des membres qui dure deux ou trois jours.

Le soir même, température 38° 2. Il y avait 7 à 8/10 de plus que d'habitude.

Comme pour le précédent, ingestion vers la même époque de viande crue, mais *viande de mouton*. Ce qui pose une fois encore la question de la spécificité de l'anaphylaxie.

Nous n'insisterons pas davantage sur le tableau si dramatique des accidents anaphylactiques aigus qui éclate quinze à vingt secondes après l'injection, quelquefois même alors que l'aiguille est encore en place.

Nous envisagerons à présent les accidents locaux plus ou moins précoces qui peuvent survenir comme accidents de réinjection. Précoces, ils constituent le *phénomène d'Arthus*.

Ces accidents sont de deux sortes, phénomènes douloureux et phénomènes inflammatoires.

Les injections faites dans le tissu cellulaire exposent aux accidents inflammatoires : on observe alors de l'œdème au niveau ou dans le voisinage de la piqûre ; il peut être constitué de sérosité louche pseudo-phlegmoneuse. Il n'y a pas purulence véritable. Ces accidents disparaissent en quelques

heures. Ils se produisent habituellement chez les sujets qui ont eu quelque éruption à la première injection.

Ces phénomènes inflammatoires vont depuis la légère tuméfaction rouge et douloureuse jusqu'à la plaque érysipèlateuse pseudo-phlegmoneuse décrite ci-dessus. Dans certains cas, on observe des plaques d'urticaire démangeant autour de la piqûre.

Nous avons observé souvent que ces lésions d'inflammation locale s'accompagnaient de tuméfaction ganglionnaire dans le territoire correspondant.

Chez l'animal, et chez le lapin en particulier, nous avons vu ces pseudo-phlegmons anaphylactiques passer à la purulence et donner naissance à des escarres noirâtres, par élimination d'un magma fétide de pus crémeux mais stérile. Les plaques sphacéliques qui leur succédaient, étaient rebelles aux pansements et guérissaient très lentement.

Mais à la suite d'une réinjection de sérum, il est possible d'observer *d'autres accidents généraux* qui ne caractérisent plus leur rapidité d'évolution.

Ceux-ci sont plus ou moins tardifs. Pouvant ne se montrer que cinq à six jours après la piqûre.

On y peut classer : les *modifications de la courbe thermique*, l'*urticaire généralisée*, les *arthralgies* et *arthrites pseudo-rhumatismales*.

Une chute considérable de la température totale du corps peut suivre de quelques heures l'injection ou précéder une élévation brusque de la température. Le plus habituellement la fièvre marque le jour de l'injection et peut atteindre des chiffres très élevés. Elle n'a aucun pronostic fâcheux. Elle s'accompagne, comme tout accès fébrile, de malaise et de courbature avec agitation. Des vomissements plus ou moins pénibles peuvent l'accompagner. La céphalée est parfois intense et particulièrement tenace.

L'*urticaire généralisée* s'observe chez des sujets qui n'avaient présenté aucun accident lors de leur première injection. Mais elle diffère de celle qu'on peut apercevoir dans ces dernières conditions, par ce fait qu'elle survient dès les premières heures, au plus tard le lendemain ou le surlendemain. Nous en avons cependant observé un cas particulièrement rebelle qui ne s'est développé qu'un mois après la réinjection.

Cet urticaire est toujours étendue à tout le corps, s'accompagnant de fortes démangeaisons, de malaises et de fièvre.

Les *phénomènes rhumatoïdes* observés : arthralgies ou arthrites, sont plus ou moins intenses, mais moins précoces que les accidents précédemment décrits.

Ils consistent en douleurs articulaires avec rougeur et empâtement, fièvre, impotence. Ces douleurs sont particulièrement rebelles à l'aspirine ou au salicylate qui ne paraissent pas avoir d'action sur elles. Elles ne sont, en effet, pas infectieuses, mais bien toxiques.

Le malade de notre observation B, qui avait eu en novembre un accident d'anaphylaxie aiguë généralisée, a été pris en décembre de douleurs articulaires aux genoux et aux chevilles en même temps qu'à la hanche. Les articulations étaient rouges et gonflées. La douleur était exquise. L'impotence était complète. La fièvre dépassait 38°. La résolution ne s'établit qu'en sept ou huit jours, sous l'action de la *Mélubrine*.

Quoiqu'il en soit, de ces accidents souvent dramatiques et toujours pénibles, aucun n'ont revêtu un caractère de gravité réelle. Ils ne mettent jamais la vie du malade en danger, mais il convient de tout faire pour les prévenir et les éviter.

Pathogénie des accidents anaphylactiques. — Si l'on admet, dans une certaine mesure, le fait d'une intoxication par idiosyncrasie plus ou moins précise, pour expliquer les accidents

sériques simples. Il est plus difficile de s'expliquer le mécanisme de l'anaphylaxie.

Aussi les avis sont-ils partagés en ce qui concerne la cause de la pathogénie de ces accidents.

Cette *contre-protection* de l'organisme est plus particulièrement manifeste chez les tuberculeux. Cela a été un fait d'observation que les phtisiologues faisant de la sérothérapie ont observé à eux seuls plus de la 1/2 des cas d'accidents anaphylactiques.

Pour Louis Martin et quelques auteurs, ces accidents, plus fréquents dans la sérothérapie antituberculeuse, relèveraient de l'hypersensibilité de l'organisme des tuberculeux. Ce sont surtout les sujets atteints de lésions profondes et étendues qui y seraient prédisposés.

Pour Teissier et Arloing, qui admettent en partie l'opinion de Louis Martin, on relèverait une plus grande fréquence d'accidents chez les tuberculeux atteints de manifestations bronchiques intenses à *tendance asthmatiforme*.

Pour Rist, pour Vallée, pour Léon Bernard, Debré et Porak, l'état anaphylactique serait créé antérieurement aux injections de sérums, par l'ingestion de *viande crue*.

N'importe quel sérum injecté sous la peau peut, à un moment donné, engendrer des accidents aigus, mais l'opinion générale des auteurs, de Renon, de Küss, de Teissier, d'Arloing (F.), de Dumarest, de Vallée, de Rist, etc, est que « le terrain organique des tuberculeux, particulièrement sensible à toute injection sous-cutanée, joue un rôle important, mais que la plus grande part revient à l'état anaphylactique, décrit par Ch. Richet, et causé par la pénétration d'albumines hétérogènes dans l'économie du malade. » Là où les premières injections de sérum réaliseraient cette imprégnation préalable.

Mais l'absorption de viande crue pourrait la réaliser de la même manière. C'est ainsi que dans un article récent de la

Presse Médicale, de Léon Bernard, Debré et Porak, sur le mécanisme et la prévention des accidents de la sérothérapie antituberculeuse, ces auteurs développent longuement les résultats de leurs recherches sur la présence, dans le sang circulant, d'albumine hétérogène après ingestion de viande crue de cheval. Seulement cette albumine n'existe que dans le sang recueilli 15 à 30 minutes après le repas de viande crue. Une demi-heure, trois-quarts d'heure après, on n'obtient plus de précipités. Donc sa présence dans le sang très précoce est aussi très éphémère. Cela nous amènera à des conclusions pratiques importantes.

La spécificité de l'anaphylaxie a été discutée même par Richet qui reste cependant un des premiers défenseurs de cette spécificité.

Dans un travail de tout premier ordre, MM. Nicolle et Pozerski ont élaboré une conception fort intéressante des anticorps et de leurs effets. « L'immunité, (immunité acquise des auteurs — opposée à la résistance, ou immunité naturelle) représente une propriété de l'organisme préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène *à moins de frais*, que l'organisme normal — ou, même, arrive à le détruire, quand ce dernier demeurerait totalement impuissant. Dans l'immunité type, la destruction s'opère *silencieusement*, c'est-à-dire, sans aucune réaction appréciable.

« L'hypersensibilité (hypersensibilité acquise des auteurs, opposée à la sensibilité naturelle) représente une propriété de l'organisme préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène *à plus de frais* que l'organisme normal, ou même succombe au cours de la destruction, quand ce dernier finirait par résister. Dans l'hypersensibilité type, la destruction s'opère très *bruyamment*, au point

de revêtir quelquefois le caractère d'un phénomène *explosif.* » (1).

L'anaphylaxie modifie-t-elle les humeurs de l'organisme? Peut-on savoir si un tuberculeux traité par un sérum est en état d'anaphylaxie?

On a attribué la cause des accidents anaphylactiques aux *précipitines.*

Il y a une certaine incubation de dix jours au minimum, mais qui est de beaucoup plus longue dans la plupart des cas.

La durée de l'anaphylaxie est à peu près illimitée. On l'a constatée au bout d'un, de deux, de trois ans et même plus.

La dose qui la détermine peut être extrêmement faible. Sous l'effet de la première injection, on voit se développer dans le sang une éosinophylie abondante chez le cobaye et chez l'homme, qui est d'autant plus abondante que le sujet est plus en état d'anaphylaxie. Ces faits, encore mal précisés, pourraient servir à s'assurer ou à rechercher si un malade est en préanaphylaxie ou non : s'il est sensibilisé ou pas.

Dans le même ordre d'idée, on a cherché, par l'*anaphylaxie passive* chez le cobaye, à diagnostiquer l'état d'un sujet que l'on veut réinjecter (Grysez).

Ces recherches méritent d'être précisées.

Mais comment éviter ces accidents et y remédier, en l'état actuel de nos connaissances ?

On admet que ces accidents sont toujours consécutifs à l'injection de sérum sous la peau. L'*injection intraveineuse* serait un procédé sûr, mais inutilisable ici pratiquement, à cause de la répétition des inoculations pour les éviter. Il en est de même de l'administration par *voie rectale.* Ces moyens ne sont pas absolument efficaces ; j'ai observé des accidents anaphylactiques aigus après injection du sérum dans les veines,

(1) Nicolle et Pozerski. Annales de l'Institut Pasteur, 1908, n° 42.

chez un lapin qui présentait à l'autopsie des hémorragies intestinales considérables. La voie rectale n'exclue pas, d'une façon absolue, la possibilité de ces graves manifestations.

On peut diminuer leur intensité en utilisant des sérums *vieillis* à la glacière pendant plusieurs mois, ou *chauffés (inactivés)* quatre jours consécutifs à 56° durant une heure, soit encore en administrant un cachet pendant un certain temps de *citrate ou lactate de calcium*, à la dose de 1 gramme par jour. Ces sels paraissent plus efficaces que le chlorure de calcium.

On peut employer le procédé d'Ishigami qui consiste à diluer le sérum avec une solution de 2 à 3 o/o de Na Cl (soit 1|3 cc. d'une solution saturée de NaCl à 10 gr. sur 30 gr. d'eau pour 10 cc. de sérum) puis à le chauffer une demi-heure à 50.

On retirera des avantages d'employer la méthode que nous avons préconisée des lavements desanaphylactisants de 5 à 10 cc., 6 à 10 heures avant l'injection thérapeutique de sérum. Mais le meilleur moyen d'éviter l'anaphylaxie sera encore de recourir à la méthode de Besredka qui consiste à pratiquer sous la peau de petites injections subintrantes, plusieurs à la suite à quelques heures d'intervalles avant l'injection thérapeutique, ou tout simplement une injection préalable de 10 gouttes du même sérum (4 heures avant).

Lorsque des accidents aigus éclatent, ils comportent un traitement immédiat : lors des crises syncopales, injections d'éther, de caféine, d'huile camphrée. Les inhalations d'oxygène sont à recommander, les bains dans les fortes hyperthermies.

Les démangeaisons et l'urticaire seront traités par les purgatifs légers, les bains d'amidon et les poudres calmantes : talc, amidon, camphre et menthol en proportions convenables. Poudrer matin et soir.

Enfin, puisqu'il paraît que l'ingestion de viande crue est

susceptible de faciliter l'apparition de tels accidents, il vaudra mieux en proscrire l'emploi au cours d'une cure de sérum ou tout au moins conseiller de faire les injections à distance des repas, puisque demi-heure après le dîner l'albumine hétérogène aurait disparu du milieu intérieur.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

APPLICATION DE LA SÉROTHÉRAPIE A QUELQUES FORMES DE TUBERCULOSE PULMONAIRE

« Les différents sérums qui ont été proposés présentent entre eux certaines nuances, soit au point de vue de la technique, soit au point de vue des inconvénients qu'ils peuvent amener, soit au point de vue de leur efficacité ; mais dans l'ensemble, ils gardent une certaine similitude, et l'on sent que l'on se trouve en présence d'un groupe d'agents thérapeutiques assez homogène. »

Le nombre de ces sérums est assez grand. Parmi les plus connus et les plus employés, on compte ceux de M. Maragliano, de M. Marmorek, de MM. Lannelongue, Achard et Gaillard, de M. Arloing, de M. Vallée, de M. André Jousset, de M. Rappin.

Le *sérum de M. Marmorek* est certainement le plus connu et le plus employé en France. Les publications faites sur son compte et ses résultats sont considérables. Nous l'avons pour notre part expérimenté chez un grand nombre de malades et certains y étaient déjà soumis depuis plus d'un an dans le service de notre maître M. le professeur Gaussel.

Le sérum de Marmorek ne date que depuis 1903. Il n'a point

été le premier connu puisque Maragliano avait déjà, en 1894, publié ses premiers résultats avec son antitoxine tuberculaire. Malheureusement les premiers essais de sérothérapie avec le Marmorek ayant donné lieu à des accidents, l'impression lui fut d'abord défavorable. En Allemagne, on continua à l'étudier et ce n'est guère que depuis trois ou quatre ans qu'il a repris chez nous droit de cité. A l'heure actuelle, il a pu être employé un peu partout. Appliqué a des cas moins désespérés qu'antérieurement, il paraît donner des résultats encourageants. Il rencontre en somme à présent moins d'hostilité de la part du corps médical et s'impose à l'attention des phtisiologues.

M. Marmorek est parti d'une conception spéciale en ce qui concerne la tuberculine pour fabriquer son sérum. Pour lui la tuberculine n'est point la vraie toxine tuberculeuse. Celle-ci pourrait cependant s'obtenir par action de la tuberculine sur les bacilles qui leur ferait secréter la vraie toxine. C'est celle-ci qui produit la fièvre, l'amaigrissement et l'ensemble des symptômes toxiques. En utilisant, comme milieu de culture, un mélange de sérum leucocytique de veau et de bouillon de foie glycériné, M. Marmorek obtient le développement du bacille de Koch en vingt-quatre à quarante-huit heures. Ces bacilles jeunes, « primitifs », ne se colorant encore pas par la méthode de Ziehl, sont dépourvus d'enveloppe adipocireuse. C'est avec les filtrats de ces cultures qu'il prépare ses chevaux suivant une méthode dont il se réserve le secret. Le sérum de ces animaux à une action préventive contre l'injection intraveineuse d'une émulsion de bacilles virulents chez le lapin ; il a eu une action curative chez des lapins inoculés avec les bacilles.

M. Marmorek a amélioré son sérum en lui ajoutant son ancien sérum antistreptococcique, récemment il a essayé d'augmenter le pouvoir bactériolytique, en injectant en même temps à ses chevaux des bacilles tués. Ainsi son sérum serait pluri-

valent : antitoxique et antibacillaire en même temps qu'anti-streptococcique et antituberculeux.

Le sérum de Marmorek, livré en flacons de 5 c.c., s'emploie en lavements ou en injections hypodermiques, nous l'avons aussi employé en injections intratrachéales, et nous avons dit ce qu'il faut penser de ce mode d'administration, nous n'y reviendrons pas.

En lavements, le sérum de Marmorek est de plus en plus employé au cours de la tuberculose pulmonaire. C'est, en effet, une méthode douce de traitement mettant à l'abri des accidents.

Chez l'adulte, la dose moyenne varie de 5 à 10 c.c. tous les jours ou tous les deux jours. La cure de sérum est continuée pendant 20 jours, un intervalle de 10 à 20 jours étant laissé entre chaque série de lavements.

Chez les enfants, on pourra n'employer que des doses plus faibles. Cependant, il faut savoir, ainsi que l'ont établi les recherches de Paul Thaon, que les enfants sont moins sensibles que les adultes aux injections de sérum et que, contre toute hypothèse, ils supportent bien les mêmes doses de sérum qu'on donne aux adultes, mais même des doses supérieures.

Nous recommandons de faire précéder le lavement de sérum d'un lavement simple ou glycériné évacuateur.

Cependant,on a discuté la valeur des injections intrarectales de ce sérum et,malgré les heureux résultats qu'il a pu donner, certains auteurs lui préfèrent la voie sous-cutanée. Malheureusement, celle-ci expose aux accidents dont nous avons parlé. Aussi conviendra-t-il de se prémunir contre une telle éventualité et de pratiquer toujours avant l'injection de sérum, soit l'injection désanaphylactisante à dose minime de Besredka, soit un lavement désanaphylactisant du même sérum de 6 à 10 heures avant.

Après 20 jours de traitement par des doses de 1 à 2 c.c., 3 au plus de sérum tous les jours,on interrompra 10 à 20 jours,

pour permettre à l'organisme de se reposer. Ces périodes varient nécessairement avec les malades, suivant leur force de résistance et suivant les conditions hygiéniques dans lesquelles ils se trouvent

Ainsi coupé, par des périodes d'interruption plus ou moins longues, le traitement pour être efficace devra être continué des mois et des mois, la guérison ne pouvant survenir qu'après plus d'une année de traitement.

Parmi les malades que nous avons soumis à l'action du sérum de M. Marmorek, nous distinguerons :

Six cas de tuberculose pulmonaire aiguë caséeuse ;

Un cas de tuberculose pulmonaire hémoptoïque à marche rapide ;

Six cas de tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse arrivée déjà au stade d'ulcération, avec atteinte des deux poumons et fièvre habituelle ;

Six cas de tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse chronique non ulcérée, au moment du traitement, avec évolution fébrile, la fièvre ayant résisté à la cure de repos ;

Six cas de tuberculose pulmonaire fibro caséeuse subfébrile, la température ne dépassant pas 38° le soir (rectale), la fièvre étant souvent influencée favorablement par le repos ;

Enfin cinq cas de tuberculose pulmonaire chronique apyrétique, rarement subfébrile.

Ainsi nous avons appliqué le traitement sérothérapique à des formes très diverses de tuberculose pulmonaire, nous leur administrions le sérum, soit en lavements, soit en injections.

Voici le résumé de ces observations :

Ier *groupe. Tuberculose caséeuse aiguë :*

Observation Première

L. Jules, 33 ans, entre le 29 juin 1912.

Tuberculose aiguë broncho-pneumonique, bilatérale, ulcéreuse, à évolution rapide. Fièvre élevée entre 39 et 40° sans rémissions. Mauvais état général.

Traitement sérothérapique. Dès le 3 juillet, le malade reçoit des injections de sérum de Marmorek tous les deux jours : trois injections de 1 c. c. et cinq injections de 3 c. c.. Chaque injection est précédée d'un lavement de 5c. c. donné dans la matinée. Aucun accident sérique. Pas d'amélioration de l'état local ou général sous l'influence du sérum.

Décès le 20 juillet. Autopsie montrant des lésions très étendues de tuberculose caséeuse sur les deux poumons. Donc échec.

Observation II

B. Camille, 29 ans. Entré le 8 mars 1912.

Tuberculose pulmonaire aiguë à évolution rapide. Céphalée tenace ayant fait craindre une méningite. Ponction lombaire avec liquide clair et sans réaction cytologique.

Fièvre irrégulière. Infiltrations tuberculeuses du poumon gauche, ulcération rapide du lobe supérieur. Anorexie.

Après son entrée, il y a une sédation passagère des symptômes tels que la céphalée, la fièvre, le poids se relève un peu.

Traitement sérothérapique commencé le 1er avril. Injection tous les deux jours de 2 c. c. de sérum de Marmorek jusqu'au 13 avril. A ce moment, injection de 3 c. c. tous les trois jours.

Le sérum est très bien supporté, ne produit aucune réaction locale ni générale, mais n'agit pas sur l'évolution de la tuberculose : sous l'influence des injections, la fièvre devient plus régulière, subcontinue (38°5 à 38°8), elle remonte et devient plus irrégulière après la cessation des injections.

L'état général décline, les lésions pulmonaires progressent.

Au milieu du mois d'avril, on constate des signes cavitaires au sommet gauche, un début d'infiltration à droite.

Le malade quitte le service sans avoir été amélioré.

Il est mort depuis dans la famille.

Echec de la sérothérapie.

Observation III

R. Jeanne, 17 ans. Entrée le 25 janvier 1912.

Diagnostic à l'entrée. Tuberculose pulmonaire aiguë diffuse, à prédominance à gauche, à évolution rapide, hyperthermique. Début trois mois avant, atteinte marquée de l'état général, légère dyspnée, absence d'expectoration.

Traitement sérothérapique. — La malade reçoit des injections de sérum de Marmorek en ayant soin de faire précéder l'injection à dose thérapeutique d'une première injection vaccinante contre les accidents anaphylactiques. La première injection est de 10 gouttes de sérum et se fait le matin, l'injection thérapeutique est de 2 à 5 c. c., quatre heures après la précédente. Cette jeune fille reçoit d'abord une première série d'injections quotidiennes du 8 février au 1er mars aux doses progressivement croissantes de 2, 3 4 c. c., puis une nouvelle série du 9 au 28 mars, à la dose de 5 c. c. par injection chaque jour.

Le traitement sérothérapique n'arrive pas à enrayer l'évolution galopante de cette tuberculose : le sérum ne paraît agir sur aucun symptôme général ou local.

La lésion pulmonaire progresse et s'étend rapidement, la fièvre est toujours très élevée, malgré même les antithermiques associés à la sérothérapie.

Le poids diminue d'une pesée à l'autre, la malade perd 9 kilog. en deux mois. Aucun accident anaphylactique.

Après le décès survenu le 11 avril, l'autopsie a permis de constater qu'il s'agissait d'une tuberculose caséeuse à foyers broncho-pneumoniques disséminés dans les deux poumons, à cavernules au sommet gauche et infiltration granulique diffuse généralisée.

Echec.

Observation IV

S. Elisabeth, 22 ans. Entrée le 14 octobre 1911.

Diagnostic. — Tuberculose subaiguë caséeuse prédominante à gauche, à marche rapide, ayant débuté en mars 1911.

Ramollissement très étendu du lobe supérieur gauche et du sommet droit, début d'ulcération à gauche, fièvre élevée et irrégulière. Mauvais état général.

Après son entrée, cette malade reçoit sans amélioration de son état, une série de 10 injections d'électrocuprol.

Traitement sérothérapique. — On fait le 18 et le 19 novembre une injection de 5 c. c. de sérum de Marmorek et l'on donne ensuite pendant 13 jours un lavement quotidien de 5 c c. du même sérum.

La température reste élevée malgré le sérum : la malade note cependant une certaine amélioration dans son état, elle tousse moins, mange avec plus d'appétit ; le poids diminue, puis se relève un peu.

Le quatorzième jour après les injections de sérum, la malade est prise d'arthralgies localisée surtout aux genoux, assez douloureuses, sans gonflement, sans urticaire. Ces accidents, probablement d'ordre sérique, persistent encore une semaine après la cessation du sérum.

La sérothérapie n'arrête pas l'évolution rapide de cette tuberculose ulcéreuse ; les signes cavitaires, devenus très nets dès le milieu de novembre avant le début du traitement, ne font que s'accentuer.

La malade quitte le sanatorium le 17 décembre et meurt quelque temps après dans sa famille.

Amélioration très passagère de l'état général, aucune action sur les lésions.

Observation V

P. Antoine, 46 ans. Entré le 6 mai 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire bilatérale, caséeuse, à marche subaiguë, avec température élevée et mauvais état général.

Traitement sérothérapique. — Lavements de 10 c. c. de sérum de Marmorek tous les jours, du 10 au 18 mai et du 23 au 31 mai.

A chaque série de lavements, la fièvre paraît baisser après les premiers lavements, mais elle reprend bientôt avec autant d'intensité. Pas d'amélioration.

Le malade sort le 1er juin.

Echec, peut-être même aggravation sous l'influence du sérum.

Observation VI

P. Marcel, 17 ans. Entré le 22 février 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire aiguë galopante, rapidement ulcéreuse. Mauvais état général. Début apparent en novembre 1911. Hémoptysies dans les antécédents. Hérédité paternelle.

Le malade, d'abord traité par l'électrocuprol, présente une fièvre élevée et très irrégulière. Au début, les signes généraux sont très marqués et en disproportion avec les signes locaux. Au poumon, on note seulement un foyer de caséification au sommet gauche, les crachats sont bacillifères.

La lésion pulmonaire évolue très vite en un mois et demi.

L'infiltration s'est étendue à la moitié supérieure du poumon gauche, le poids diminue rapidement, la fièvre atteint 40°5 le soir et tombe le matin au-dessous de 37°.

On prescrit des cachets de quinine et pyramidon pendant 3 jours, après le 26 mars, la fièvre tombe.

Traitement sérothérapique. — Commencé le 31 mars. Injection quotidienne d'un centimètre cube de sérum de Marmorek, après injection préalable de quelques gouttes, quatre heures avant l'injection thérapeutique. Pendant la première semaine, la température rectale ne dépasse pas 37°7 le soir, le huitième jour et dans les jours qui suivent, la température s'élève de nouveau, on supprime les injections de sérum pour reprendre les cachets de quinine et pyramidon qui font tomber la fièvre le quatrième jour.

Le malade ne se sent pas mieux, l'état général décline, la lésion pulmonaire fait des progrès très rapides.

A la fin du mois d'avril, on note des signes cavitaires au poumon gauche, des signes d'infiltration du sommet droit ; le ventre douloureux est ballonné (granulie péritonéale).

Le 28 avril, le malade étant apyrétique, on reprend les injections de sérum de Marmorek interrompues depuis 20 jours. Malgré l'injection vaccinante préalable, une demi-heure après l'injection d'un centimètre cube, le malade est pris d'un accès de fièvre avec urticaire généralisée très prurigineuse, sueurs et malaise géneral. Cet incident, sans gravité d'ailleurs, dure environ 6 heures ; le lendemain, il persiste quelques rares placards urticariens. Dans les jours qui suivent, la fièvre s'allume de nouveau, on supprime les injections de sérum. L'état du malade s'aggrave progressivement, il est emporté par sa famille le 12 mai et succombe quelque temps après.

Echec.

En somme la sérothérapie a été impuissante à enrayer l'évolution aiguë dans ces six cas.

Il convient de ranger ici une septième observation de tuberculose à marche rapide.

Observation VII

A. Etienne, 17 ans. Entré le 25 septembre 1911.

Diagnostic d'entrée. — Tuberculose pulmonaire prédominante à gauche. Forme hémoptoïque. Hérédité familiale, paternelle et maternelle. Début apparent depuis cinq mois. Evolution subfébrile.

Pendant le premier mois, le malade a trois hémoptysies avec fièvre qui paraissent s'espacer sous l'influence du traitement par l'extrait de gui.

Aggravation de l'état local, infiltration étendue à tout le poumon gauche, diminution du poids, perte des forces et de l'appétit.

Traitement sérothérapique. — On fait au malade une injection de 5 cc. de sérum de Marmorek le 10 et le 11 novembre, et l'on donne un lavement de 5 cc. les jours suivants.

Le 12 novembre, hémoptysie fébrile, tenace, résistant à tous les moyens mis en œuvre (trinitrine, hémostyl, tartre stibié, ipéca, ergotine, etc.) : la fièvre augmente et atteint jusqu'à 40° le 26 novembre. L'état s'aggrave, les hémoptysies se répètent chaque jour.

Le malade est emporté par sa famille et succombe peu après.

Échec.

En somme, dans tous ces cas de tuberculose à marche aiguë, le sérum de Marmorek a été administré sans influencer notablement l'évolution de la maladie. Donc insuccès.

II Groupe. — Tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse chronique déjà ulcérée

Observation VIII

V. Jean, 42 ans. Entré le 1er mars 1912.

Diagnostic et résumé de l'observation. — Tuberculose pulmonaire bilatérale : caverne du lobe supérieur droit, induration et début de

ramollissement du sommet gauche, début de laryngite, fièvre rémittente (37° 8 le matin, 38° 8 le soir en moyenne). Amaigrissement et anorexie. Etat général mauvais.

Au début, la fièvre reste la même malgré le repos au lit, les lavements de phosphotal ; le malade n'est pas amélioré malgré un léger gain de 230 grammes de poids dans la première quinzaine de mars.

Traitement sérothérapique. — Commencé le 25 mars. Injection de sérum de Marmoreck tous les deux jours (après injection préalable de 10 gouttes du même sérum).

Le traitement est bien supporté, sans aucun incident. On fait ainsi six injections de 1 cc. et 4 injections de 2 cc. Au commencement, la température baisse un peu, les maxima sont souvent moins élevés les jours de l'injection que les jours intercalaires. Cependant, l'état général ne s'améliore pas, le malade tousse et crache autant, l'appétit ne revient pas.

Quelques jours après la cessation du traitement sérothérapique, dans un effort de toux, le malade est pris d'une vive douleur au côté droit, la fièvre monte à 40° 5, la dyspnée est extrême ; l'examen de la poitrine permet de faire le diagnostic de pneumothorax.

Le traitement sérothérapique n'est pas repris, d'ailleurs le malade quitte le Sanatorium ; son état s'est aggravé dans les derniers jours, la lésion du côté gauche a beaucoup progressé après le pneumothorax à droite.

Ce malade a dû mourir dans sa famille.

Echec.

Observation IX

R. Dolorès, 26 ans. Entrée le 25 mars 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire cavitaire à droite, ramollissement à gauche. Evolution fébrile, mauvais état général. Expectoration abondante, anorexie. Pronostic défavorable.

Au début du séjour de cette malade au sanatorium, la température tombe de 39° à 38° 5, le soir ; le matin le thermomètre est à 37° 5. Elle a été traitée du 29 mars au 16 avril par le phosphotal, puis par le thiocol qui ont paru diminuer l'expectoration.

Traitement sérothérapique. — Commencé le 17 avril. La malade reçoit 10 injections de 1 cc. de sérum de Marmorek, une injection tous les deux jours. Après la septième injection, la température est plus élevée, elle dépasse 39° et même 39° 5.

La malade diminue de poids, l'état général décline, les lésions progressent.

Insuccès du traitement sérothérapique même sur les symptômes généraux.

Observation X

C. Louis. Entré le 13 octobre 1911.

Diagnostic d'entrée. — Tuberculose pulmonaire bilatérale, caverne du lobe supérieur droit, ramollissement du lobe moyen droit, du lobe supérieur gauche. Température élevée et irrégulière. Amaigrissement marqué. Pronostic très défavorable.

Avant tout traitement spécial, du 13 au 30 octobre, le poids du malade diminue de deux kilos ; l'admission à l'hôpital n'est marquée par aucune amélioration des symptômes locaux et généraux. La fièvre atteint et dépasse 39° le soir et reste le matin au voisinage de 37°. Sueurs nocturnes.

Traitement sérothérapique. — Le malade reçoit deux séries de 20 lavements de sérum de Marmorek, 5 cc. par jour pendant 20 jours avec une interruption de 10 jours entre les deux séries. Traitement du 10 novembre au 31 décembre.

Au début du traitement, l'amaigrissement semble être enrayé, il y a une légère reprise du poids, puis le poids diminue rapidement de deux à trois kilos par mois.

La fièvre après les premiers lavements, diminue et se régularise, plus tard les grandes oscillations reparaissent. Les forces déclinent, les signes fonctionnels et les symptômes locaux ne sont pas modifiés par la sérothérapie.

La tuberculose évolue sans arrêt ; le malade meurt dans sa famille après avoir quitté le sanatorium.

Echec.

Observation XI

V. Clara, 31 ans. Entrée le 2 mai 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire à évolution rapide, ramollissement du sommet droit, caverne du sommet gauche, température élevée, état général mauvais.

Traitement par le sérum de Marmorek. — Lavements de 10 cc. tous les jours, du 13 au 27 mai. Le traitement reste sans effet sur la fièvre qui paraît se régulariser, le type rémittent se substituant au type intermittent, les maxima restent aussi élevés (souvent au-dessus

de 39°). L'abaissement de la courbe de poids est rapide. La malade quitte le service non améliorée.

Echec.

Observation XII

R. Clémence, 34 ans. Entrée le 26 avril 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire bilatérale à un stade avancé. Caverne à droite, ramollissement à gauche. Fièvre élevée et subcontinue à 39° environ. Mauvais état général. Pronostic défavorable.

La fièvre ne cédant pas au repos, le traitement sérothérapique est institué à partir du 7 mai. Sérum de Marmorek en lavements à 10 cc. par jour, pendant 20 jours. Pas d'amélioration.

Evolution vers la cachexie avec œdèmes considérables des membres inférieurs. Décès le 9 juillet.

Insuccès.

Observation XIII

D. Valérie, 47 ans. Entrée le 19 octobre 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire bilatérale. Ulcération cavitaire du lobe supérieur droit, ramollissement du lobe supérieur gauche. Fièvre élevée à grandes oscillations. Période de phtisie. Mauvais état général. Anorexie absolue. Pronostic très défavorable.

Après avoir essayé sans succès les divers antithermiques qui amenaient des irrégularités dans le tracé thermique sans faire tomber la fièvre, la malade prend du 11 au 30 décembre, 20 lavements de sérum de Marmorek à la dose de 5 cc. chaque jour.

Le sérum paraît agir un peu sur la température qui est moins élevée en moyenne qu'avant le traitement (38°5 au lieu de 39°), mais le poids diminue, l'anorexie persiste, la toux et l'expectoration ne sont pas modifiées, la cachexie fait des progrès, la malade succombe le 17 janvier 1912.

Insuccès.

Observation XIV

S. Robert, 19 ans Entré le 31 mai 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire bilatérale à évolution subaiguë, début d'ulcération au sommet gauche, ramollissement du sommet droit. Fièvre élevée à type intermittent, tachycardie. Mauvais état général. Pronostic défavorable.

Traitement sérothérapique. — Le malade reçoit tous les deux jours une injection de 1 cc. à 2 cc. de sérum de Marmorek précédée d'un lavement de ce sérum quatre heures auparavant. On fait ainsi 15 injections du 8 juin au 6 juillet, sans aucun accident anaphylactique. La fièvre persiste, irrégulière, tantôt plus élevée, tantôt plus basse le jour de l'injection que le jour intercalaire. Le poids diminue, les lésions progressent, les signes fonctionnels ne s'amendent pas.

Plus tard, du 24 juillet au 12 août, le malade reçoit 20 lavements de sérum de Marmorek sans amélioration ni action bien nette sur les principaux symptômes.

Chez ce malade, le traitement sérothérapique a été sans résultat : le malade d'ailleurs était en aussi mauvais état dans les périodes de temps où le traitement sérique fut interrompu.

Chez ces tuberculeux chroniques avec cavernes, le traitement n'a donc donné aucun résultat durable. Il ne paraît pas avoir modifié l'évolution de la maladie.

III. *Groupe. — Tuberculose pulmonaire chronique fibrocaséeuse, non ulcérée, mais avec fièvre constante non modifiée par le repos.*

Observation XV

S... Marie, 37 ans. Entrée le 17 février 1911.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire bilatérale. Ramollissement du lobe supérieur droit. Pleurobronchite du sommet gauche. Evolution fébrile (38°5 à 39°, le soir avant la sérothérapie). Amaigrissement, anorexie.

Après son entrée, la malade ne suit aucun traitement spécial. Cure hygiéno-diététique et traitement de la toux. La fièvre persiste malgré le repos. Le poids diminue de 600 gram., du 17 février au 15 mars.

Traitement sérothérapique commencé le 13 mai. Injection de 1 cc. de sérum de Marmorek tous les deux jours : la malade reçoit ainsi 12 injections à la suite desquelles elle se sent mieux, la fièvre se régularise et diminue, elle arrive à ne plus dépasser 38° le soir. L'appétit revient, la toux et l'expectoration diminuent, le poids du corps se relève (gain de 860 grammes pendant le traitement par le sérum).

Les injections sont interrompues du 3 au 16 avril puis reprises tous les deux jours, du 16 avril au 4 mai, à la même dose de 1 cc. par injection. L'action du traitement sur la fièvre paraît nette, la température continue à descendre, et certains jours, pendant la deuxième série d'injections, elle ne dépasse pas 37°5 (rectale). Cependant, vers les derniers jours, elle remonte à 38°1.

La malade va mieux, le poids demeure stationnaire puis décroît dans la première quinzaine de mai, surtout après la cessation du sérum ; la température se relève, atteint et dépasse 39°, l'appétit diminue, le poids baisse, l'amélioration constatée au début de la cure sérothérapique ne se maintient pas.

La malade quitte le sanatorium le 17 mai et n'a pas été revue.

En résumé, cette malade a été *momentanément améliorée* par le traitement appliqué à un moment où la cure de repos et de sanatarium n'avait produit aucun effet favorable. L'amélioration a porté sur l'état général, l'état local ne s'est pas modifié.

Observation XVI

B... Hortense, 19 ans, entrée le 22 août 1911.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire chronique fibrocaséeuse commune. Ramollissement du lobe supérieur droit. Evolution subfébrile, bon état général.

Cette malade s'est bien trouvée au début de la cure de sanatorium et des injections d'électrocuprol qui ont amélioré son état général sans améliorer les signes locaux.

Le traitement par le sérum de Marmorek a été commencé le 21 décembre 1911. Il a consisté d'abord en injections (2 injections de 5 cc.), puis en lavements. Les injections ont déterminé des accidents sériques (arthralgies, douleurs musculaires). Cette première cure a été suivie d'un abaissement du poids et d'une exagération de la fièvre qui a persisté même après la cessation du sérum. Aux mois de janvier et de février 1912, la malade a pris des lavements quotidiens de 5 cc. de sérum (vingt jours sur trente) ; cette cure a été favorable, surtout ou mois de janvier où le poids s'est relevé de 2 kil. 400 gr. La température a été moins élevée. L'appétit meilleur. La malade réclamait elle-même le sérum et se sentait mieux.

Cette amélioration ne s'est pas maintenue, et dans la suite la cure de sérum en lavements, pendant les mois de mars, mai, juin et août, a été impuissante à enrayer l'évolution progressive de la tuberculose

qui se fait lentement, presque sans fièvre ; la lésion du sommet droit s'est ulcérée et des signes de tuberculose se sont manifestés au sommet gauche.

La malade qui avait quitté le sanatorium en octobre dernier, a succombé dans le courant de janvier 1913.

En somme, la sérothérapie paraît avoir amené une *amélioration passagère* de l'état général, mais cette amélioration sur l'état général ne s'est pas maintenue et l'action sur l'état local est nulle.

Observation XVII

F... Paul, 33 ans. Entre au sanatorium, le 23 septembre 1911.

Diagnostic : Tuberculose pulmonaire bilatérale prédominante à droite, à évolution chronique, fébrile. Début probable en mai 1910. Tuberculose laryngée. Ramollissement du sommet droit, induration du sommet gauche. Tachycardie (120).

Le malade reste jusqu'au 29 novembre sans traitement spécial. Evolution fébrile, irrégulière, augmentation de poids pendant la première quinzaine, puis diminution progressive : le malade a perdu 1 kil. au moment où l'on commence le traitement sérothérapique. Les lésions pulmonaires ont progressé, des signes de ramollissement ont apparu au sommet gauche.

Traitement par le sérum de Marmorek : Début du traitement le 29 novembre 1911. On fait les 29 et 30 novembre une injection intramusculaire de 5 cc. de sérum de Marmorck, du 1er au 18 décembre on donne le sérum en lavements (5 cc. par jour).

A la suite du traitement, le malade accuse quelques coliques, de l'insomnie pendant les premiers jours ; mais il se sent mieux ; la toux diminue, le poids se relève un peu ; localement il n'y a pas d'amélioration des lésions pulmonaires. La fièvre n'a pas été influencée par la sérothérapie, elle persiste après la suspension du traitement.

Le malade reçoit deux nouvelles séries de 20 lavements de 5 cc. du 29 décembre au 17 janvier et du 28 janvier au 18 février. L'état général et local s'aggrave progressivement, les signes cavitaires apparaissent au sommet droit, la lésion laryngée progresse.

Pendant la troisième série de lavements, la température est très élevée, présente de grandes oscillations (37° le matin et 39° le soir). Le malade n'éprouve pas le bien-être qu'il ressentait au début du traitement par le sérum, le poids diminue rapidement.

Aggravation. Cachexie assez rapide, décès le 20 avril. *Echec partiel de la sérothérapie.*

Observation XVIII

J... Joséphine, 21 ans. Entrée le 9 mai 1912.

Diagnostic: Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale. Ramollissement du lobe inférieur droit, ramollissement du sommet gauche. Evolution fébrile irrégulière, jamais d'apyrexie le soir. Tachycardie. dyspepsie avec anorexie, poussée fébrile après chaque poussée menstruelle

Traitement sérothérapique : Du 29 mai au 31 juin, cette malade reçoit tous les deux jours une injection de 1cc. (après lavement préalable de 5 cc. de ce sérum). Aucun accident ni incident anaphylactique. La fièvre paraissait baisser après la 7e injection, mais la venue des règles détermine une nouvelle hyperthermie qui dure jusqu'au 3 juillet et qui cède seulement aux antithermiques (pyramidon. cryogénine).

Le sérum de Marmorek est donné de nouveau en août, la malade prend 20 lavements de 5 cc. ; elle recommence ce même traitement en septembre pendant 20 jours. Cette dernière série agit moins sur la fièvre qui descend au-dessous de 38°, tandis qu'auparavant elle dépassait 38°5 presque tous les soirs.

Le sérum donné en lavements paraît donc agir favorablement sur la fièvre. Son influence sur le poids est également nette ; pendant la première quinzaine d'août et de septembre, périodes qui correspondent à la cure de sérum, la malade augmente de poids (550 gram, du 1er au 5 août ; 1 kil. 050 du 1er au 15 septembre). Elle diminue, au contraire du 15 au 30 septembre (diminution de 800 gram.), au moment où le sérum est cessé.

La malade déclare se sentir mieux et avoir meilleur appétit pendant la cure de sérum, elle tousse et crache moins, les sueurs nocturnes ont disparu.

Pendant la cure par les injections, la malade, au contraire, se trouvait mal, le poids avait diminué de 1 kil. 350 gram. en un mois.

Le traitement n'a eu aucune influence sur l'évolution des lésions pulmonaires.

Observation XIX

B... Zéphirin, 36 ans. Entre le 1er février 1912.

Diagnostic: Tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse, fébrile, bilatérale. Ramollissement du sommet droit, début de ramollissement du sommet gauche, laryngite, mauvais état général.

Malgré le repos et le traitement symptomatique, le malade diminue de poids, après son entrée au sanatorium, la fièvre persiste. Du 13 au 23 avril, le malade reçoit tous les jours une injection de 1 cc. de sérum de Marmorek. L'effet antithermique est très net dès la sixième injection ; la fièvre baisse tombe au-dessous de 38° (auparavant elle atteignait souvent 39° le soir). La température est de nouveau plus élevée quand on cesse les injections. Cependant le poids a continué de baisser.

Au mois de mars, du 10 au 28, nouvelle série d'injections tous les deux jours amenant une nouvelle sédation de la fièvre avec relèvement passager du poids, puis diminution.

Le traitement a peu d'action sur les symptômes fonctionnels, les lésions pulmonaires sont stationnaires.

Après cette date, la température devient régulière et se maintient entre 36°8 (en moyenne), le matin et 38°2 le soir. Une série d'injections au mois de juillet (après lavement contre l'anaphylaxie) amène un relèvement notable du poids, sans influencer la température.

Une série de lavements en août ne produit pas la même amélioration. Le poids diminue, l'appétit est mauvais, la toux et l'expectoration augmentent. Après trois mois de cachexie progressive ce malade meurt en janvier 1913.

En somme chez B., le traitement sérothérapique paraît avoir eu une *influence favorable passagère* sur l'état général ; l'action des injections (faites tous les deux jours) sur la fièvre a été manifeste. La malade se sentant nettement mieux à ce moment. Le traitement paraît avoir *ralenti l'évolution des lésions* pulmonaires ; le pronostic, au moment où a été commencé le traitement, laissant prévoir une évolution plus rapide et plus grave. En somme, le malade a duré plus d'un an au sanatorium avec des lésions qui auraient pu l'emmener en quelques semaines.

Observation XX

C... Amélie, 20 ans. Entrée le 1er février 1912.

Diagnostic : Tuberculose pulmonaire chronique, à évolution fébrile irrégulière. Début de ramollissement au sommet droit. Anorexie et dyspepsie, intolérance gastrique.

Cette malade était traitée avec le diagnostic de fièvre de Malte depuis cinq mois quand elle est entrée au sanatorium. Crachats bacillifères et signes d'auscultations très nets depuis son arrivée dans le service. On note une disproportion entre la légère atteinte (apparente) du poumon et les réactions générales (fièvre, sueurs, asthénie, amaigrissement). Elle crache peu, vomit fréquemment.

Après un mois de traitement hygiénique et symptomatique pendant lequel elle gagne 1 kg. 1/2, le traitement sérothérapique est commencé, le 1er février 1912.

La malade reçoit d'abord 15 injections de 1 cc. de sérum de Marmorek (injection quotidienne après injection de X gouttes de sérum).

La température qui atteignait 38° ou 38°5 tous les soirs, est plus élevée à la suite des injections et atteint 39°, puis elle redescend vers le dixième jour et ne dépasse plus 38°. Le poids diminue de 1 kil. 850 gram. Les signes fonctionnels sont les mêmes.

Après interruption de 15 jours, la malade recommence la cure de sérum, elle reçoit un jour une injection et le lendemain un lavement, et ainsi en alternant les injections et les lavements. Elle est traitée du 1er au 18 avril. La température reste irrégulière est élevée les premiers jours, elle baisse un peu ultérieurement, mais elle n'est pas plus élevée le jour des injections que le jour des lavements.

La malade augmente de poids, se sent mieux, ne crache plus et tousse moins.

Du 4 au 30 mai, nouvelle cure : la malade reçoit alors 5 injections de 1 cc. à un jour d'intervalle, puis des lavements quotidiens après le 14 mai, à la dose de 5 cc., puis de 10 cc. La courbe thermique est irrégulière et ne donne aucune précision sur l'effet du sérum ; le poids augmente légèrement, mais la malade s'alimente toujours mal.

Pendant le mois de juin on donne à Amélie C..., 20 lavements de sérum à 5 cc. Pendant les premiers jours, la température semble baisser, puis elle redevient aussi élevée, atteint et dépasse 38 5 le soir. La température du matin reste toujours au voisinage de 37°.

Pendant tout ce mois, l'état gastrique laisse beaucoup à désirer ;

gastralgies, vomissements gênant l'alimentation, la malade diminue de 3 kil.

Au mois de juillet le poids se relève (gain de 1200 gram.), mais il diminue en août. Ces variations de poids sont liées aux variations de l'appétit et de la tolérance de l'estomac.

Chez cette malade, la phase d'amélioration de l'état général a paru coïncider avec l'administration des injections de sérum tous les deux jours. Elle a présenté des accidents sériques légers (adénite, induration) après les injections. Un mois après la cessation du traitement sérique, elle a eu des poussées rebelles d'urticaire qui duraient encore en octobre. Elle n'avait plus eu de sérum depuis juin.

Les poussées d'urticaire passées. La malade a présenté en novembre et décembre des douleurs rhumatoïdes dans la continuité des membres inférieurs, avec enflure légère des chevilles le soir. Il n'y a eu ni phlébite ni signes de névrite.

En somme aucune action sur les lésions. *Amélioration passagère de l'état général* qui ne s'est pas maintenue. Evolution lente, mais progressive.

Ainsi tous ces malades non cavitaires, mais fébricitants ont été améliorés par le traitement. Chez trois d'entre eux, l'amélioration a été passagère ; elle a été plus durable chez un quatrième et un cinquième.

IV Groupe. — Tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse chronique avec début de ramollissement, légère fièvre, bon état général

Observation XXI

B... Justin, 28 ans, entré le 5 janvier 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire, chronique, bilatérale, subfébrile. Ramollissement des deux sommets. Asthénie assez marquée. Toux fréquente et faible.

Le malade est d'abord traité par le repos et le cacodylate de soude en injection. Sous l'influence des injections de cacodylate, la fièvre augmente beaucoup, atteint 38°5, ce qui amène à supprimer le cacodylate ; cette légère poussée thermique se calme après quelques

jours, grâce au repos et au pyramidon. Avant le traitement sérothérapique, le malade augmente de poids (2 k. 600 en un mois).

Traitement sérothérapique. — Commencé le 19 février. A ce moment la température rectale atteint, tous les soirs, 38°. Le malade reçoit tous les jours 1 c. c. de sérum de Marmorek en injections (après injection préalable de quelques gouttes à titre de désanaphylactisant). De la 3e à la 7e injection, la fièvre monte un peu, attein 38 5 le soir ; l'expectoration et la toux augmentent. Cependant les injections sont continuées. La température tombe à 37·5 (rectale) jusqu'à la 20e injection : à ce moment elle remonte pour redescendre définitivement après la 25e et dernière injection. En même temps, le malade se sent mieux, l'appétit est meilleur, les forces reviennent, la courbe du poids continue à progresser (gain de 1.300 grammes en un mois).

Le malade déclare se *sentir mieux* à la suite du traitement par le sérum, et demande à quitter le service pour aller travailler. Il n'a plus donné de ses nouvelles. Au cours du traitement sérothérapique, le malade a eu une légère réaction locale au niveau de l'injection et un peu d'adénite inguinale sans importance.

Observation XXII

L... Auguste, 52 ans, entré le 3 avril 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire droite chez un arthritique, avec poussées congestives fréquentes et catarrhe bronchique. Evolution subfébrile, toux émétisante, gênant l'alimentation.

Ce malade a été traité à domicile pendant l'année 1911 : il présentait des poussées congestives fébriles avec hémoptysies fréquentes, poussées évolutives qui se reproduisaient presque tous les mois et semblaient faire prévoir une marche subaigue de la tuberculose, malgré l'âge et le tempérament du sujet.

L... reçoit à partir du 15 décembre 1911, 20 lavements de sérum de Marmorek par mois (5 c. c. par jour) avec interruption de 10 jours. Ce traitement paraît influencer favorablement l'évolution de la maladie ; la température, qui dépassait souvent 38° le soir, revient à la normale, elle est moins élevée pendant la cure de sérum et reste souvent au-dessous de 37·5. Le poids du corps se maintient avec des oscillations qui sont plutôt en rapport avec les variations de l'appétit, les vomissements.

L'état des lésions pulmonaires est stationnaire.

Ce malade a été traité pendant 9 mois par le sérum de Marmorek : il déclare que ce traitement est celui dont il s'est le mieux trouvé.

En réalité, après avoir assisté à l'évolution de sa tuberculose en 1911 (avant le sérum) et en 1912 (après le sérum), on a nettement l'impression que la sérothérapie paraît avoir ralenti l'évolution de la tuberculose avec conservation et même amélioration de l'état général.

Au cours du traitement par le sérum, les poussées évolutives ont été rares et moins marquées que l'année précédente ; au mois de mai 1912, une poussée fébrile s'étant produite (en dehors de la cure de sérum), la reprise des lavements a ramené en quelques jours la température à la normale.

Chez ce malade, *l'effet du sérum* de Marmorek nous a paru *être favorable* ; cependant, depuis le début de septembre, il semble qu'il y ait eu une reprise dans l'évolution de la maladie : le poids a diminué, la fièvre est plus élevée (38° à 38°4 le soir). Peut-être l'effet du sérum s'est-il atténué à la longue ?

Dans la suite, ce malade a été soumis au sérum de Vallée en lavements.

Observation XXIII

D... Henri, 31 ans ; entré le 27 avril 1912.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire chronique, bilatérale, plus avancée à droite, consécutive à une pleurotuberculose de la base droite. Evolution régulièrement subfébrile le soir.

Ce malade a été traité par le sérum de Marmorek en lavements de 10 c. c. : il a reçu deux séries de 20 lavements en juin et en juillet, une série de 10 lavements en septembre. La tuberculose évolue lentement, le malade déclare se trouver mieux pendant la cure de sérum, la température reste à peu près la même ; cependant les maxima du soir qui se maintenaient à 38 2 avant le sérum, restent souvent à 38° ou au-dessous pendant la cure sérique : cette action antithermique est peu marquée. Le malade diminue de poids d'une pesée à l'autre sauf en juillet, après la deuxième série de lavements. Les symptômes fonctionnels, la tachycardie, ne sont pas modifiés par le traitement. Dans ce cas, le traitement par le sérum en lavements ne paraît avoir donné *aucun résultat* appréciable, sauf une impression générale de bien-être qui est purement subjective.

Observation XXIV

R... Alphonse, 31 ans ; entré le 29 septembre 1911.

Diagnostic et résumé. — Tuberculose pulmonaire chronique, à évolution subfébrile Ramollissement du sommet gauche. Congestion du sommet droit. Bon état général. Tube digestif en bon état.

Du jour de son entrée au mois de février 1912, ce malade a été traité par les injections de cacodylate de soude (0,05 centigr. par jour) du 2 au 12 octobre, avec légère réaction thermique et diminution de poids (100 gr.) ; puis, par les lavements de phosphotal, en deux séries de 10 lavements (1 gr. par jour) du 5 au 15 novembre, et du 15 au 25 décembre. Le malade augmente de poids du 15 octobre au 15 décembre et gagne dans ces deux mois 2 k. 600.

La lésion pulmonaire ne s'améliore cependant pas, le malade crache beaucoup, l'auscultation fait entendre de nombreux râles humides et secs et des craquements au poumon gauche.

Pendant le mois de janvier 1912, le malade prend des cachets de thiocol (1 gr. par jour), puis des lavements de phosphotal. Etat stationnaire.

Depuis le moment de son entrée, le malade a gagné 3 kil., la température est à peu près la même, atteint souvent 38° le soir et descend rarement au-dessous de 37° le matin (rectale).

R... se sent mieux depuis son séjour au sanatorium, bien que la lésion du poumon gauche n'ait pas rétrocédé.

Traitement sérothérapique. — Commencé le 11 février et continué jusqu'au 10 juin. Le malade a reçu une série de lavements de sérum de Marmorek (5 c. c. par jour) du 11 février au 2 mars, une série d'injections 1 c. c. tous les deux jours (après injection désanaphylactisante de 10 gouttes), du 23 mars au 28 avril, soit 20 injections, une deuxième série d'injections aux mêmes doses, du 11 mai au 10 juin.

Pendant la série de lavements, la moyenne des températures du soir a été légèrement plus élevée (1 à 2 dixièmes de degré), le poids du corps a diminué et cette diminution a continué dans les jours qui ont suivi (du 15 février au 15 mars, perte de poids de 470 gr.). Après une augmentation légère de l'expectoration, les crachats ont diminué ; l'appétit s'est amélioré après un fléchissement passager ; au début il y a eu de l'insomnie.

Après une interruption de traitement de trois semaines, on a com-

mencé les injections de sérum, qui ont été très bien supportées, sans incidents.

Pendant la première série et dans les jours qui ont suivi, le malade a gagné 4 k. 100 gr. du 15 mars au 15 mai. La température a été moins élevée ; le maximum vespéral dépassant peu 37°5 et atteignant rarement 38°. Souvent, la température du jour de l'injection était plus basse que celle du jour intercalaire. On note la diminution de l'expectoration, l'absence de sueurs, l'augmentation de l'appétit et des forces, le malade se déclare mieux par le traitement sérique. L'amélioration n'est pas parallèle du côté des lésions, qui persistent sans modifications bien apparentes.

Au cours de la deuxième série d'injections, la température reste peu élevée jusqu'à la 15e injection, à ce moment une légère hyperthermie à 38°8 fait craindre une poussée fébrile, on cesse les injections, la courbe de la température reprend son tracé ordinaire.

Pendant ce temps, le poids a un peu diminué, le malade a perdu 400 grammes en un mois, il se sent moins bien que pendant la première série d'injections. Il quitte l'hôpital le 28 juin et n'a pas été revu.

Pendant le traitement sérique dans son ensemble du 10 février à la fin du mois de juin, ce malade a gagné 3 k. 600 gr. Ses forces ont augmenté, il a paru *très favorablement* influencé par le traitement, surtout par la première série d'injections.

Au cours de la deuxième série, le malade a présenté une légère réaction locale (empâtement et douleurs au point d'injection à la dernière piqûre, sans réaction générale).

Observation XXV

J... Marie-Louise, 16 ans ; entrée le 20 mars 1912.

Diagnostic et résumé. -- Tuberculose pulmonaire du lobe supérieur droit. Ramollissement. Crises comitiales depuis l'âge de 14 ans. Evolution subfébrile de la tuberculose. Etat général assez bon.

Traitement sérothérapique. — Commencé le 26 avril par l'injection de 1 c. c. de sérum de Marmorek après injections préalables de X gouttes de ce sérum quatre heures auparavant. Dès l'injection de sérum, il se produit une violente réaction locale au point de la piqûre avec œdème intense pseudophlegmoneux. On remplace les injections par des lavements de 5 c. c. tous les jours, du 27 avril au 17 mai. La température s'élève légèrement les premiers jours ; les mi-

nima du matin ne descendent pas au-dessous de 37·5, les maxima atteignent 38· à 38·5. Le poids du corps diminue légèrement (200 gr. dans la première quinzaine de mai).

La température baisse après la cessation du sérum et après plusieurs jours se régularise (37·5 le matin, 38·5 au maximum le soir), du 23 mai au 1er juin.

On reprend les lavements de sérum le 1er juin, après une interruption de 14 jours. La température n'est d'abord pas modifiée, puis elle s'élève avec les règles et se maintient élevée atteignant jusqu'à 39· certains soirs pendant la cure de sérum. Pendant cette période, la malade a plusieurs crises d'épilepsie (comme d'ailleurs durant la première série de lavements). Elle a pris 20 lavements du 1er au 23 juin avec trois jours d'interruption au moment des règles, du 3 au 6 juin. Interruption de la cure de sérum du 24 juin au 13 juillet. Les symptômes fonctionnels, les signes d'auscultation ne sont pas modifiés par les sérums, l'appétit est irrégulier, la perte de poids s'est continuée d'une pesée à l'autre.

Le 13 juillet on reprend le sérum, d'abord en lavements, pendant 3 jours, à la dose de 10 c. c., puis en injections de 1 c c. après administration préalable d'un lavement de 5 c. c. Aucune réaction locale ne se produit à la suite de ces injections pratiquées tous les deux jours. La température n'est pas élevée, au contraire, elle est plus régulière, mais avec les règles le 22 juillet il se produit une poussée fébrile qui paraît se calmer après 3 jours, mais qui reprend après une crise d'épilepsie le 28 juillet et atteint 40°. On reprend le sérum en lavements quotidiens de 10 c. c. le 10 août ; la température baisse après le sérum et se maintient même au-dessous de 38·. Au moment où la malade demande à sortir, après avoir reçu une dernière série de 10 lavements de sérum le 12 août : localement, l'évolution de la tuberculose n'a pas été ralentie, l'état général ne s'est pas remonté. Les crises comitiales n'ont pas été atténuées. Elles sont mêmes devenues plus fréquentes. Il est vrai que la malade n'a pas pris de KBr.

Amélioration peu sensible.

Observation XXVI

B .. Jules, 24 ans ; entré le 8 octobre 1911.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse, chronique, subfébrile. Ramollissement du lobe supérieur gauche, début de ra-

mollissement du sommet droit. Absinthisme chronique antérieur. Réformé du service militaire pour bronchite. Laryngite légère avec ulcération laryngée.

Traité d'abord par la méthode de récalcification et les injections de cacodylate, l'état général ne s'améliore guère. Pendant le premier mois, le malade diminue de poids (700 gr.). Les symptômes fonctionnels et les signes physiques ne se modifient guère.

Traitement sérothérapique. — Commencé le 20 novembre avec le sérum de Marmorek, le malade reçoit d'abord 2 injections puis 18 lavements (5 c. c. par jour), du 20 novembre au 10 décembre, puis, après une interruption de 20 jours, une nouvelle série de 20 lavements, du 22 décembre au 11 janvier 1912, enfin une troisième série de 20 lavements, du 22 janvier au 11 février.

Au début du traitement, pendant une semaine, la température est plus élevée, elle arrive à 38·5 même 39· le 26 novembre, au lieu de 38· avant la sérothérapie. Mais bientôt elle tombe, revient a la normale (37·5 le soir — 37· le matin), sauf quelques rares exceptions où elle arrive à près de 38·. La température n'est pas plus élevée pendant les périodes de cure de sérum que pendant les jours intercalaires.

Le poids se relève : du 20 novembre au 15 février le malade gagne 2 k. 600, l'augmentation de poids étant maximum pendant les premiers mois (2 k. 300). L'appétit est capricieux, mais est nettement amélioré au début de la cure de sérum ; ce malade, très dyspeptique, s'alimente difficilement et vomit souvent. La toux persiste, l'expectoration est à peu près la même qu'avant le traitement, mais le malade se sent mieux. Enfin il y a une atténuation dans l'étendue des signes d'auscultation. Les râles humides sont plus limités à gauche et sont minimes au sommet droit, où ils ne sont perçus qu'à la toux.

Le 23 février, on commence à faire au malade une série de 20 injections de sérum (1 c. c. tous les jours pendant 12 jours, 1 c. c. 1/2 pendant 8 jours, après injection préalable de X gouttes quatre heures avant l'injection thérapeutique). Les injections sont bien supportées sauf une légère réaction locale les premiers jours (éruption urticarienne prurugineuse au niveau de la piqûre et adénite passagère).

La température est un peu plus élevée le soir qu'au moment où le sérum était pris en lavement ; elle atteint souvent 38·, le matin elle revient à 37·. Après la cessation des injections, la température revient à la normale (37·5 le soir rectale).

Le poids diminue de plus d'un kilogr. pendant les injections, mais il se relève de 1.400 gr. pendant la quinzaine qui suit.

Les signes d'auscultation sont également plus marqués et le pouls plus fréquent (104 pulsations au lieu de 94). Le malade déclare se trouver moins bien depuis qu'il prend le sérum en injections, mais l'amélioration reprend après la cessation des injections.

On fait alors au malade trois nouvelles séries de 20 lavements de sérum, du 25 mars au 14 avril, du 24 avril au 13 mai, du 1er juin au 20 juin.

Le malade se sent bien mieux, ses forces augmentent, la température est peu élevée, oscille le soir entre 37·5 et 38·, le poids se maintient avec des alternatives d'augmentation et de diminution ; la toux et l'expectoration diminuent, l'appétit est meilleur, malgré l'arrivée des premières chaleurs les forces ont augmenté. Le malade sort le 30 juin satisfait de son traitement par le sérum auquel il attribue l'amélioration de son état général. Les lésions pulmonaires ont peu progressé à droite et sont demeurées stationnaires à gauche.

Il semble que ce malade se soit *bien trouvé* du traitement par le sérum, *surtout des lavements* : depuis le commencement du traitement sérique il a augmenté de 2 k. 500 malgré un estomac en mauvais état.

Ce groupe de tuberculeux subfébriles est celui qui donne la statistique la plus favorable. En somme, sur six malades, on peut dire que cinq ont retiré de bons effets du sérum, dans quatre cas même l'amélioration a été notable. L'action du sérum a paru là, manifeste.

V. *Groupe. — Tuberculose pulmonaire apyrétique*

Observation XXVII

M. Pierre, 35 ans. Entré le 29 mars 1911.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire discrète, du sommet droit. Evolution lente et apyrétique. Rhumatisme tuberculeux et poussées d'iritis.

Ce malade était en traitement dans le service depuis le mois de mars 1911. D'abord traité par la tuberculine de l'institut Pasteur

à dose progressivement croissante de 1 millième de milligramme à 15 millièmes de milligramme (le traitement ayant duré du 15 avril 1911 au 25 août 1911), il n'a pas été guéri de ses arthralgies localisées au genou et au pied droits. La tuberculine a été bien supportée, n'a amené aucune réaction générale ou locale, mais elle n'a pas guéri la lésion pulmonaire ni le rhumatisme articulaire probablement tuberculeux.

Il a été traité par le sérum antituberculeux de M. Marmorek et a reçu 20 lavements de 5 cc. en mai 1912 et 20 lavements au mois de juin. Le sérum n'a pas modifié la courbe thermique (le malade est demeuré apyrétique), ni la courbe du poids, il est resté sans action apparente sur le foyer pulmonaire, mais a paru augmenter les douleurs articulaires : du côté des articulations (genou et petit orteil droits) s'est produit une tuméfaction douloureuse qui a disparu après la cessation du sérum. Le sérum a donc paru sans action sur l'état général, son influence sur le rhumatisme a été *plutôt défavorable* (1).

Insuccès sur la sérothérapie dans les fibro-tuberculoses.

Observation XXVIII

G. Louise, 32 ans. Entrée le 20 juin 1911.

Diagnostic. — Tuberculose pulmonaire chronique apyrétique à évolution lente. Ramollissement du lobe supérieur gauche, début d'induration du sommet droit. Bon état général.

Cette malade a été traitée par le repos et le cacodylate de soude, au début de son séjour au sanatorium. Son état général s'est beaucoup amélioré, elle a engraissé de 4 kilogr. et demi en 40 jours.

Traitée par la tuberculine, du 15 août au 15 octobre, elle a encore augmenté de 5 kilogr. Mais la lésion pulmonaire était le siège de réaction locale, malgré les doses prudentes de tuberculine ; devant la tendance progressive de la tuberculose, la tuberculine a été supprimée.

Traitement sérothérapique commencé le 9 décembre 1911. La malade a reçu 3 séries de lavements de 5 cc. de sérum de Marmorek, d'abord tous les 2 jours, puis tous les jours, du 9 décembre au 15 janvier (23 lavements), du 29 janvier au 1er mars (20 lavements), du 24 avril au 16 mai (20 lavements).

La température dépassait rarement 37°5 le soir ; elle n'a jamais

(1) Cette observation est à rapprocher de celles que le prof. Courmont a rapportées dans la *Presse Médicale* du 18 janv. 1913.

atteint 38° et n'était pas plus élevée au moment de la cure de sérum qu'aux périodes intercalaires. La courbe de poids a présenté des fluctuations, mais, d'une manière générale, la malade a maigri : cette tendance à l'amaigrissement a continué après la cessation du traitement par le sérum de Marmorek. Les symptômes fonctionnels sont restés sans modification, la malade n'a trouvé aucune amélioration de son état à la suite du traitement sérothérapique.

Les lésions pulmonaires ont continué à progresser lentement. Le sérum de Marmorek a *échoué* dans ce cas.

Observation XXIX

J. Marie-Thérèse, 17 ans. Entrée le 29 mars 1912.

Résumé clinique. — Tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse chronique avec ramollissement du sommet droit, évolution apyrétique, bon état général.

Cette malade, traitée par la cure hygiéno-diététique et le cacodylate de soude, s'améliorait lorsqu'au mois de juillet, à la suite des règles, elle a fait une poussée fébrile traduisant une poussée évolutive de la lésion pulmonaire : la fièvre est montée progressivement jusqu'à 38°8 le 20 juillet.

Le traitement sérothérapique dirigé contre cette poussée évolutive a consisté en lavements quotidiens de 5 cc, de sérum de Marmorek. L'action sur la température a été très nette, la fièvre a rapidement cessé ; dès le 6e lavement le thermomètre est resté au-dessous de 37°5 le soir. Le sérum a paru agir favorablement dans ce cas contre la poussée évolutive. Dans la suite, le traitement sérothérapique ayant été continué, la malade a reçu deux séries de 20 lavements, la température n'est pas remontée, mais l'effet sur l'état général a paru moins favorable, le poids ayant diminué. La malade qui s'était sentie *très améliorée par le sérum* au moment de sa poussée fébrile, a déclaré être moins bien après la cure de sérum en dehors de toute évolution fébrile

Observation XXX

F. Joseph, 21 ans. Entré le 30 mai 1911.

Diagnostic — Tuberculose pulmonaire chronique pleurocorticale, plus marquée à droite. Evolution apyrétique. Bon état général.

Ce malade, d'abord traité par la tuberculine, a maigri, son état local s'est aggravé, sans réaction thermique ; on a dû interrompre la cure tuberculinique après deux mois et demi.

Traitement par le sérum de Marmorek commencé le 15 décembre 1911 et continué jusqu'au 30 mai 1912. Le malade reçoit trois séries de 20 lavements de 5 cc. par jour en décembre, janvier et février, avec interruption de 10 jours. La température est à peu près la même et dépasse rarement 37°5 le soir; le malade se sent mieux, le poids augmente nettement pendant la cure de sérum et diminue pendant les périodes intercalaires, les symptômes fonctionnels s'amendent. Au mois d'avril, le malade reçoit tous les deux jours une injection de 1 cc. de sérum (après 10 gouttes); après la 16e injection le traitement est interrompu à cause d'une légère poussée fébrile, le malade a diminué de poids. Du 14 au 30 mai on fait encore au malade 6 injections (tous les 3 jours) de 1 cc. de sérum. La température n'est pas plus élevée et reste au voisinage de 37°5 le soir, mais la courbe de poids baisse, le malade se sent moins bien, les lésions pleuropulmonaires se sont étendues lentement mais d'une façon assez progressive. Le traitement par le sérum est interrompu.

En somme, le malade s'est bien trouvé du sérum de Marmorek donné en lavements pendant 3 mois. Le traitement par les injections de sérum, même à la dose de 1 cc. tous les 3 jours, a été mal toléré. D'ailleurs ce sujet est particulièrement sensible au traitement spécifique par la voie sous cutanée. Nous avons dit qu'il avait fallu interrompre le traitement tuberculinique ; de même un essai de traitement par les injections de sérum de M. Rappin à la dose de 1/4 de cc. tous les 8 jours a dû être interrompu dès la 2e injection à cause de la sensibilité extrême du malade et des réactions générales observées.

Observation XXXI

B. Léoncie, 16 ans. Entrée le 11 mai 1911.

Diagnostic — Tuberculose pulmonaire chronique unilatérale, ramollissement et début d'ulcération du lobe supérieur gauche. Evolution apyrétique, bon état général.

Traitée par le repos, la cure d'air et le régime cette malade a vu son état général et local s'améliorer : elle a gagné du mois de mai 1911 au 15 janvier 1912 6 kilogr. et demi ; la lésion pulmonaire s'est limitée au sommet gauche ; les signes d'auscultations semblaient indiquer un processus en voie de cicatrisation, mais sans tendance à l'extension.

Le traitement sérothérapique a consisté en lavements puis en injections de sérum Marmorek.

La malade a reçu deux séries de 20 lavements de 5 cc. au mois de janvier et au mois de février, une série de 12 injections quotidiennes de 1 cc. (après injection préalable le même jour de gouttes de sérum) du 20 au 31 mars ; une série de 8 injections de 1 cc. tous les trois jours, du 2 au 23 mars ; enfin une série de 10 injections (1 cc. tous les deux jours) en juin, après lavement préalable de 5 cc. le même jour.

Dans l'ensemble des 6 mois, le traitement par le sérum de Marmorek a été *plutôt défavorable* si l'on considère l'influence sur le poids (la malade a diminué de plus de 2 kilos, progressivement du 15 janvier au 30 juin), sur l'appétit, sur les signes fonctionnels.

Dans l'ensemble, également, la température n'a pas été diminuée par le sérum, parfois même, en particulier, à la suite des injections, on a noté de légères hyperthermies de 38° à 38°5 le soir, de courte durée. La température moyenne étant chez cette malade de 37°8 le soir.

Si l'on considère le mode d'application du sérum qui ait paru le moins défavorable chez elle, on constate que durant le mois de mai on note une amélioration des symptômes fonctionnels et une augmentation de poids de 450 gr. Cette période correspond aux injections espacées de 3 en 3 jours.

L'état local ne s'est pas aggravé, il demeure stationnaire depuis plusieurs mois.

Chez ceux-là la sérothérapie n'a rien donné. Même chez des malades de ce genre, à en croire Paul Courmont, la sérothérapie pourrait présenter des dangers. Ces malades seraient plus particulièrement menacés d'accidents sériques intenses.

En résumé, nous dirons, avec MM. Castaigne et Gouraud, que « les résultats de l'emploi du sérum de Marmorek sont des plus variables ; à côté d'observations relatant des guérisons véritablement surprenantes, il est d'autres cas où le sérum se montre totalement inefficace et cela sans qu'il soit possible de présager à l'avance quelles seront les chances de réussite. »

Il nous paraît, toutefois, que le sérum de Marmorek s'applique mieux aux formes de tuberculose évolutives fébriles ou non, quelle qu'en soit la gravité.

L'action antitoxique du sérum de Marmorek est incontestable : son action curative est plus difficilement réalisée. Ce sérum permet d'agir efficacement sur un certain nombre de symptômes de l'infection tuberculeuse ; il apporte aussi au malade des éléments de défense très puissants, à charge pour celui-ci d'en élaborer quelques-uns. Il importerait donc comme y insiste Teissier et Arloing, de ne pas l'utiliser presque exclusivement dans les formes très graves, mais, au contraire, quand l'état général est encore satisfaisant et les lésions susceptibles de guérir.

Le *sérum de Maragliano* a été le premier en date, puisqu'il remonte à 1894, et qu'au Congrès de Bordeaux, en août 1895, Maragliano rapportait ses premiers résultats cliniques portant sur 83 malades traités. On en compte plus de 10.000 actuellement.

Uniquement étudiée en Italie d'abord, puis un peu plus tard par l'école de Lyon, *l'antitoxine tuberculaire* fit l'objet de la thèse inaugurale de Grenier de Cardenal, où se révèle les incertitudes d'une thérapeutique entièrement empirique. L'auteur s'y montre réservé sur l'opportunité du remède et le fait considérer comme parfois dangereux à cause des accidents qui peuvent suivre son administration.

A tout prendre l'antitoxine s'était montrée infidèle et ne constituait pas une médication bien efficace.

Après de nombreux efforts pour en perfectionner les actions spécifiques, Maragliano l'abandonna et en 1908 il disait lui-même :

« Je donne actuellement la préférence à un autre produit : la *bactériolysine*, laquelle est plus active, soit au point de vue expérimental, soit à celui thérapeutique, que mon ancienne antitoxine. »

Cette *bactériolysine* est un produit antitoxine et bactériolytique que le professeur E. Maragliano prépare depuis quel-

ques années et que nous avons pu expérimenter chez nos malades, grâce à l'amabilité du maître Génois.

On l'obtient par immunisation de la chèvre au moyen de sucs endotoxiques extraits des corps bacillaires porphyrisés et des toxines endo et exo-bacillaires. On l'obtient de même par injections des mêmes produits au cheval, à la génisse ou au veau. Les injections sont faites tous les 6 mois et à dose croissante.

« On peut constater la présence des bactériolysines dans le milieu de l'animal injecté déjà depuis peu de jours, mais on les trouve dans une quantité considérable et utilisable, seulement après quatre ou cinq mois.

« Il faut éprouver chaque mois le sang des animaux injectés, y chercher et y doser les substances antituberculeuses. Enfin l'extraction des bactériolysines et leur préparation par les applications thérapeutiques doivent être faites seulement quand on a constaté que l'organisme de l'animal a élaboré complètement les substances tuberculeuses injectées.»

D'après Maragliano, ce sérum serait doué d'un grand pouvoir antitoxique et antibacillaire. Il contiendrait mille unités antitoxiques par centimètre cube, deux cents unités agglutinantes et beaucoup de bactériolysines.

Nous avons employé la bactériolysine sous la peau et en lavements. En injections sous-cutanées, nous avons injecté 1/2 cc. puis 1 cc. et enfin 2 cc. tous les deux jours sans dépasser cette dose qui nous a paru un maximum. Nous faisons ainsi des séries de 10 piqûres suivies de 10 jours de repos et nous continuons le mois suivant. Par la voie rectale nous avons donné le sérum uni à du sérum physiologique à 7 °/₀₀ suivant en cela le conseil du professeur Maragliano qui nous écrivait le 20 octobre dernier :

« J'utilise la bactériolysine par voie rectale et je l'additionne d'eau salée (0.75 °/₀ de chlorure de Na), faisant tout compris

un volume de 20 cc. : dont 2-5 de bactériolysine et 18-15 d'eau salée.»

Les indications de la bactériolysine sont en général celles des autres sérums. Cependant pour Teissier et Arloing qui se sont fort occupés de son action, la bactériolysine agirait à la façon d'une tuberculine à très faible dilution ; aussi conseillent-ils de l'employer surtout dans les tuberculoses débutantes ou dans des lésions du second degré, faiblement évolutives, peu congestives et subfébriles.

C'est à des cas de ce genre que nous l'avons appliquée.

Observation Première.

(Résumée)

B... Rose 45 ans, couturière, hérédité bacillaire chargée. Tuberculose fibrocaséeuse bilatérale (non ulcérée) prédominante à gauche fébrile. Toux fréquente, quinteuse. Expectoration peu abondante. Essoufflement facile. Douleur thoracique à gauche. Sueurs nocturnes, état général mauvais. Asthénie très marquée. Anorexie, palpitations, bacilles nombreux courts et granuleux.

Soumise au traitement par la bactériolysine à partir du 1er août 1912 et reçoit ainsi deux séries de 10 piqûres à un mois d'intervalle sans aucun accident soit 20 injections et 12 cc. 1/2. Au sommet gauche, submatité avec craquements sous-crépitants à la toux. Quelques sibulants, respiration rude avec expiration prolongée à droite. Souffle extra-cardiaque ou frottement au niveau du cœur. Evolution progressive des lésions, tousse et crache autant, formation d'une spélonque au sommet gauche. Atteinte profonde de l'état général qui ne s'améliore pas. Perte constante de poids 1 kilog. à 1 k 500. Température 37°5 — 38°7. Traces d'albumine dans les urines.

Il n'y a pas eu d'examen du sang. La malade est sortie et n'a plus donné de ses nouvelles.

En somme l'évolution anatomique arrive à l'ulcération, il n'y a eu aucune amélioration.

Observation II.

(Résumée)

M.. Frédéric 23 ans, relieur, bacillose pulmonaire bilatérale à forme ulcéro-caséeuse. Aucun antécédent pathologique à retenir. tousse et crache beaucoup. Hémoptysies fréquentes. Palpitations de cœur, on note un ramollissement du poumon gauche assez marqué, avec induration du sommet droit. Evolution fébrile. En plus éréthisme cardiaque avec myocardite légère : tachycardie, intermittences, bacilles de Koch, longs et courts, granuleux.

Reçoit à partir du 1er août 1912, 1 cc. de bactériolysine tous les deux jours pendant 20 jours, repos 25 jours, reprise à 2 cc tous les deux jours.

Accident d'anaphylaxie aiguë généralisée à la 7e injection de cette 2e série.

On cesse le sérum pendant quelques jours. Amélioration cependant.

Sur les conseils du professeur Maragliano, nous reprenons ensuite le traitement par la bactériolysine en lavement, 4 cc. dans 16 cc. de sérum physiologique, donné après un lavement évacuateur. Le malade a eu ainsi 17 injections et 20 lavements, soit 24 cc. en injections et 80 cc. en lavement. Il reste encore actuellement en traitement.

Diminution progressive des troubles fonctionnels : expectoration presque nulle contenant encore des bacilles ; meilleur état général. Augmentation lente de poids, amélioration de l'appétit, diminution nette de la fièvre, 38 à 38·2 au début tombe à 37·2-37·6, 2 mois après Pas d'albumine dans les urines.

Examen du sang :	I	II	III	IV	V		
Avant le sérum.	13	21,9	39,9	22,3	3	°/₀	3 éosinophiles
Après 3 mois (injections)	10	29	46	23	2	»	6
Après 6 mois de traitement (lavements)	22	24	42	11	1	»	

Donc *modifications favorables* très marqué du côté de l'état général et des réactions du sang, mais état stationnaire des lésions pulmonaires.

Observation III

(Résumée)

B. Léoncie, 16 ans, lingère. Sans antécédents pathologiques héréditaires ou personnels Bacillose fibrocaséeuse commune non fébrile, traitée antérieurement au sérum de Marmorek sans résultats. Soumise à partir du 1er août 1912 à la bactériolysine 1/2 cc. tous les deux jours : 10 injections, 20 jours de repos. 2e série à 1 cc. Reçoit ainsi deux séries de 10 injections soit 15 cc. Puis est traitée par les lavements à la suite d'un léger accident local, douleur avec empâtement : pseudo-phlegmon. 3 cc. en lavement dans 17 cc. de sérum physiologique. Fait 2 séries de lavement soit 45 cc. Diminution de quelques troubles fonctionnels, mais marche progressive des lésions. Etat général stationnaire, ne tousse pas, dort bien, appétit moyen, poids stationnaire, évolution subfébrile.

Examen du sang :	I	II	III	IV	V	éosinophiles
Avant la bactériolysine	9	52	20	16	3 0/0	2
Après les injections	8	31	35	21	2 0/0	3
Après les lavements	14	42	24	18	2 0/0	

Donc modifications très légères dans l'évolution. *Amélioration passagère* de la figure du sang sans améliorations locales.

Nous ne tablerons pas sur notre trop petit nombre d'observations de malades traités par la bactériolysine pour la juger. L'opinion de maîtres aussi éminents que MM. Teissier et Arloing sera plus significative pour apprécier ce remède d'une réelle valeur.

« Nous avons vu la bactériolysine remporter souvent des victoires brillantes, peut-être le choix des sujets qu'on lui soumet facilite-t-il sa tâche. Mais, par contre, en raison même de son action. nous avons enregistré et on nous a communiqué des cas où les malades ne pouvaient supporter le sérum gênois....

« Quoi qu'il en soit, à notre avis, la bartériolysine de Mara-

gliano est pour le moment le sérum le plus efficace que l'on ait jamais offert pour la cure de la tuberculose. Ses succès sont remarquables, son activité incontestable. »

Il faut se rappeler que, tout comme les autres, ce sérum peut donner naissance à des accidents et ne le manier qu'avec prudence, car en plus de l'anaphalaxie toujours à craindre, il faut redouter qu'une bactériolyse intense ne risque de compromettre les heureux effets du sérum.

Cependant, les avis sont partagés et Guinard ne reconnaît à la bactériolysine qu'un rôle adjuvant de la cure. Rénon montre des cas dans lesquels elle ne lui a donné aucun résultat. Il a eu cependant une fois, une bonne guérison. Castaigne et Gouraud l'ont vu échouer dans deux cas. Il nous a semblé, cependant que nos malades s'en étaient bien trouvés, l'un d'eux surtout pour lequel nous enregistrons une amélioration notable.

Le *professeur Vallée* fit connaître en 1909 les très bons résultats expérimentaux réalisés avec son sérum.

Pour préparer ses chevaux qui sont hyperimmunisés, le maître de l'école vétérinaire d'Alfort emploie deux méthodes successives : on injecte d'abord aux animaux en expérience des bacilles (bacille équin de faible virulence, bacille humain pleinement virulent) : en espaçant les injections de 5 à 6 mois, on parvient à faire tolérer des doses de 100 à 150 milligrammes ; cette première immunité étant acquise, on fait ensuite des inoculations intraveineuses répétées d'extraits endotoxiques obtenu par la méthode de Borel.

On retrouve dans ce sérum les propriétés générales de tous les sérums précédents : pouvoir agglutinant, antitoxique et bactériolytique. On y met en évidence de nombreuses sensibilisatrices. *En outre, il se montre curatif pour l'animal.*

Parlant des propriétés du sérum de cheval hyperimmunisé contre la tuberculose à l'aide de bacilles humains, M. Vallée

dit : « Le sérum de cheval hypervacciné possède, outre des qualités anti-infectieuses limitées, mais réelles, un pouvoir agglutinant marqué, un pouvoir fixateur considérable sur le bacille et les divers extraits bacillaires, des qualités précipitantes énergiques à l'égard des diverses tuberculines, et une action antitoxique nette contre l'intoxication tuberculinique. » *Société de biologie* (11 déc. 1909).

Le sérum est livré en flacons de 10 cc. Avant emploi, il est vérifié au point de vue de sa teneur en sensibilisatrices et de son inocuité pour le cobaye ; il est en outre chauffé 4 fois à 50° pendant une heure, et conservé 6 mois à la glacière, pour réduire les chances d'anaphylaxie.

Injecté sous la peau, il est susceptible des mêmes inconvénients que les autres sérums. Aussi M. Vallée a-t-il préparé un sérum uniquement réservé pour la voie rectale.

C'est celui-là que nous avons expérimenté et duquel nous avons retiré de bons résultats.

Il nous semble, ainsi que M. Renon l'admet lui-même, que c'est le mieux supporté de tous.

On l'emploie à fortes doses, 5 à 10 cc. sous la peau, 10 à 20 cc. en lavement : une injection ou un lavement tous les deux jours. 20 jours de traitement, 10 jours de repos.

Trois malades ont chez nous été soumis à ce traitement. Deux nous paraissent en avoir retiré d'excellents effets. Un troisième n'a eu aucun résultat. Chez aucun, les lavements n'ont occasionné d'accidents.

Observation Première

(Résumée)

B.... Mathilde, 27 ans. Tuberculose chronique fibrocaséuse prédominante à droite, évolution subfébrile. Aucun antécédent héréditaire ou personnel. Santé habituelle frêle, sujette aux bronchites

à répétition. Hémoptysies fréquentes. Toux quinteuse et anorexie. Mauvais état général. Température 38° rectale le soir. 37°5 le matin.

A l'examen, submatité au sommet droit en avant comme en arrière. Respiration rude et soufflante. Râles crépitants et craquements. Quelques sibilants. Respiration diminuée à la base droite. Le côté gauche paraît en bon état.

Après deux mois de cacodylate, la malade dont l'état s'est aggravé est soumise au traitement par le sérum de Vallée. Un lavement de 5 cc. tous les deux jours après un lavement évacuateur à partir du 12 décembre. Reçoit 10 injections dont l'effet immédiat paraît améliorer l'état ; vers la fin le traitement amène une légère fièvre à 37°8. Cependant le poids augmente et la malade se sent mieux. Elle crache et tousse autant, mais l'appétit est devenu bon et la malade dort bien la nuit.

Le traitement n'a pas été repris. La malade devant être traitée par la méthode de Forlanini (pneumotrax artificiel).

On trouve après cette seule série de 10 lavements une légère diminution des symptômes locaux. Les lésions paraissent moins humides Mais la respiration est devenue très rude et soufflante. Il y a quelques signes de pleurite à la base droite. Peut-être se fait-il un travail de sclérose.

En somme, amélioration légère par un traitement qui, selon nous, a été trop court pour pouvoir être apprécié convenablement.

Observation II

(Résumée)

L.... Auguste, 52 ans, mécanicien. Tuberculose unilatérale, subfébrile et chronique a été traité par le sérum de Marmorek (voyez plus haut). Depuis un ou deux mois n'obtenant plus de résultats, on suspend ce traitement et le 21 septembre 1912 on commence les lavements de sérum de Vallée, 7 cc. tous les deux jours pendant 20 jours, 10 jours de repos et reprise 20 jours, etc.

Le sérum semble entraîner une diminution de la fièvre et ramène le repos de la nuit. Le malade se sent mieux. Température baisse au-dessous de 37°8. Cependant tousse et crache autant.

Appetit toujours mauvais, digère mieux, ne vomit pas aussi fréquemment. Légère augmentation de poids.

Au niveau des poumons, lésions paraissent plus sèches. Il y aurait moins de râles humides, moins de sous crépitants.

Donc, dans l'ensemble, ici encore avec le Vallée, nous avons obtenu une amélioration passagère surtout nette de l'état général.

Observation III

(Résumée)

D... Henri, 32 ans, valet de chambre. Tuberculose chronique bilatérale, subfébrile avec pleurite concomitante. Traité jusqu'en août 1912 par le sérum de Marmorek dont il avait paru bien se trouver.

Soumis depuis le 20 septembre 1912 au sérum de Vallée. Un lavement de 5 cc. tous les 2 jours pendant 20 jours après lavement évacuateur. 10 jours de repos et reprise pendant quelques mois.

Aucune action sur la température. Légère amélioration de l'appétit et du sommeil. Mais tousse et crache autant. Les lésions paraissent évoluer : il y a plus de signes sthétoscopiques qu'antérieurement.

Donc échec de la sérothérapie.

L'action évidente dans deux de ces cas du traitement sur la courbe thermique et les symptômes généraux, en même temps que se précisait une diminution des signes locaux montre d'une façon probante l'absorption du sérum par le rectum et son efficacité.

Le *sérum de Rappin* est de date relativement récente puisqu'il n'est utilisé que depuis 1910 en clinique. Cependant depuis plus de dix ans, le professeur de Nantes poursuit d'actives recherches sur ce sujet.

Au cours d'études remarquables sur la vaccination antituberculeuse, il a été amené à préparer sur le cheval un nouveau sérum à l'aide de bacilles modifiés dans leur pouvoir infectieux par des actions chimiques (fluorure de sodium), ou biologiques (diastases microbiennes) sans que leurs propriétés toxiques soient touchées.

Ces virus-vaccins sont doués de propriétés très actives. Ils permettent la vaccination des bovidés et la fabrication de sérums bactéricides, bactériolytiques et antitoxiques.

On ne doit injecter au début que des doses faibles de 1/4 ou 1/2 c. c. afin de tâter la sensibilité du sujet. Celui-ci accoutumé au produit supportera très bien par la suite 1 c. c. qui doit être, sauf exception, la dose maxima utile. On ne prescrira qu'une injection tous les huit jours.

Comme effet ce sérum est *in vitro* doué de propriétés énergiques, neutralisant des doses élevées de tuberculine. Un quart de centimètre cube protège *in vivo* le cobaye qui reçoit 1 c. c. de tuberculine, dose plusieurs fois mortelle. Cliniquement, il paraît plus antibacillaire ou bactéricide qu'antitoxique. Il est susceptible de réactions générales souvent très marquées s'accompagnant de congestions périlésionnelles. Ces propriétés cliniques le rapproche de l'action des tuberculines.

Tous les malades ne le supporte pas. Il semble mieux s'adapter aux formes torpides et apyrétiques ou faiblement évolutives. Il est contre indiqué chez les malades très asthéniques à lésions étendues.

Nos trois malades soumis à son action se sont comportés différemment.

Deux ont paru assez bien le supporter et n'en ont retiré que des résultats insignifiants. Un troisième a paru s'en bien trouver. Malheureusement, sa cure a été marquée par des accidents anaphylactiques graves et on a dû interrompre le traitement.

Un quatrième, dès la deuxième injection fut pris d'anéantissement et de perte complète de l'appétit, la fièvre s'était élevée de plusieurs dixièmes et persistait 4 à 5 jours après l'injection. On n'a pas continué le traitement.

Observation première.

(Résumée.)

Gi... Marguerite, 17 ans, ménagère. Tuberculose unilatérale chronique, sans fièvre. Père mort de bronchite encore jeune. Sujette au rhume de poitrine. Début il y a 3 ans.

D'abord assez souffrante, se repose et fait de la suralimentation, plus de fièvre. Bon appétit, ne maigrit plus, dort bien et ne souffre pas. Tousse. Bacilles très nombreux dans les crachats.

Respiration rude et saccadée à droite avec légère submatité. Quelques sibilants dans la région mammaire. En arrière, submatité au sommet droit avec quelques sous crépitants au sommet. Rien à gauche.

Soignée d'abord par tuberculine : a eu deux hémoptysies à la suite de ce traitement.

En août 1912, soumise aux injections du sérum de Rappin 1/4 c. c. tous les huit jours. Aucuns incidents, ni accidents. Aucune modification du pouls, ni de la température.

Pas d'appétit, tousse et crache autant. Règles manquent fréquemment.

En septembre, reçoit 4 injections de 1/4 c. c., et en octobre et novembre 8 de 1/2 c. c. sans aucune réaction.

A partir de décembre, on adjoint les injections desanaphylactisantes de Besredka, 4 heures avant l'injection thérapeutique.

En fin décembre, on suspend le traitement, la malade étant traitée par la méthode de Farlanini (pneumothorax artificiel).

En somme, aucun résultat en bien, ni en mal. L'examen du sang n'a montré aucun changement dans la formule leucocytaire :

	I	II	III	IV	V
Avant traitement.	26 %	18 %	36 %	16 %	4 %
Après traitement.	22 %	17 %	41 %	18 %	2 %

Observation II

(Résumée)

Ga... Louise, 32 ans, brodeuse. Tuberculose fibrocaséeuse apyrétique sans fièvre. Père et mère morts tuberculeux. Hémoptysies fréquentes et abondantes, dans le début, il y a neuf ou dix ans. Amaigrissement, perte des forces. Pas de fièvre. Surdité. Tousse peu et crache. Bacilles très rares courts et granuleux.

A son entrée, craquement au sommet gauche en avant, respiration soufflante à droite. En arrière, respiration obscure à gauche, soufflante à droite. Sous crépitants rares. Frottement à la base droite.

Traitée d'abord par cacodylate et tuberculine. Plus tard récalcification.

Avait paru améliorée.

Plus tard encore, sérum de Marmorek qui ne donne aucun résultat.

Sérum de Rappin depuis le 1er août 1/4 c. c. tous les huit jours en injections sous-cutanées.

Aucun accident ou incident.

Tousse et crache plus. Quelques douleurs, manque d'appétit. Evolue sans fièvre. Diminue de poids.

Reçois 4 injections de 1|4 c. c. en août, 4 de 1|2 c. c., en septem- 1 de 1|4, en octobre, puis 6 de 1|2, en fin octobre-novembre. En décembre, précaution désanaphylactisante de Besredka. Aucun incident.

Dans l'ensemble aucun résultat dans ce cas. Même échec qu'avec le sérum de Marmorek. Peut-être même noterions-nous un effet inversé sur l'état général. Le traitement est interrompu depuis le 1er janvier 1913.

Observation III

(Résumée)

C..., Célestin 44 ans, charretier. Antécédents éthyliques, rhumatisant ancien. Tuberculose pulmonaire bilatérale à forme fibro-caséeuse à tendance asthmatiforme.

Malade depuis 1907. Amaigrissement considérable. Toux, fatigue, oppression, hémoptysies fréquentes. Perte de l'appétit et du sommeil. Toux fréquente, quinteuse, émétisante. Bacille dans les crachats, longs et courts très nombreux. Palpitations de cœur.

A son entrée, on note respiration obscure, rude et soufflante en avant avec sous-crépitants et râles sibilants. En arrière, matité aux sommets, souffle spéloncique au niveau de l'angle scapulo-vertébral gauche. Sous-crépitants et sibilants.

Soumis depuis août 1902 au sérum de Rappin, 1|4 c. c. tous les huit jours, 1|2 c. c. en septembre et 3|4 en octobre. En novembre, on fait encore des injections de 1 c.c.

Accidents d'anaphylaxie aiguë à la 4e injection le 15 novembre.

On pratique alors les injections en prenant la précaution désanaphylactisante de Besredka. N'empêche pas l'apparition vers fin décembre d'accidents généraux tardifs : arthrite rhumatoïde avec fièvre, douleur, gonflement et rougeur.

Dans l'ensemble, aucune action sur la température, ni sur les lésions.

Cependant le malade se sent plus fort et mieux, malgré ces accidents

sériques. Les lésions restent les mêmes, mais l'état général paraît heureusement influencé. Légère augmentation de poids.

Examen du sang :

	G. R.	G. B.	I	II	III	IV	V	Eosinop.
Avant le sérum	4550000	8000	38 %	20 %	27 %	13 %	1 %	8 %
Après le sérum	4700000	10000	14 %	29 %	35 %	10 %	2 %	10 %

A noter le nombre considérable d'éosinophiles observés chez ce malade même avant tout traitement.

Donc amélioration légère de l'état général avec modification heureuse de la formule leucocytaire.

Dans l'ensemble, peu de résultat avec ce sérum qui nous paraît difficile à manier et délicat à administrer. Les réactions qu'il détermine ne doivent pas toujours cependant en contre-indiquer l'emploi. M. le professeur Rappin se demande même s'il ne conviendrait pas de les rechercher, dans leur manifestations les plus légères tout au moins, pour s'assurer de l'effet actif du sérum. Ce point reste à l'étude.

Basés sur ces mêmes principes d'autres sérums ont été étudiés et employés. Tels que les sérums de *Jousset*, d'*Arloing* et *Dumarest*, de *Lannelongue*, *Achard* et *Gaillard*. N'ayant pu les expérimenter nous mêmes, nous serons bref sur leurs modes de fabrication et leurs indications.

Le sérum de Lannelongue, Achard et Gaillard est obtenu par l'injection à l'âne d'une bacillo-caséine analogue à celle d'Auclair. On l'obtient en précipitant par l'acide acétique un extrait aqueux de bacilles chauffés. Il aurait donné des résultats, fort inégaux d'ailleurs, à Comby, Legry, Rénon et Küss. Depuis 1908, on n'a rien publié à son sujet.

Arloing et Dumarest préparent un sérum en injectant des produits solubles à la génisse puis des bacilles morts. Il aurait surtout une action favorable dans les cas de septicémie tuberculeuse.

Jousset prépare un sérum par immunisation de chevaux à

l'aide d'un mélange de bacilles et de dérivés bacillaires issus d'une souche humaine à virulence éteinte. Le sérum aurait une action heureuse et manifeste dans les tuberculoses fébriles. Il est contre-indiqué chez les tuberculeux hectiques et dans les formes apyrétiques où il ne donnerait aucun résultat.

Les doses employées varient avec les malades, le poids du corps, le moment de la maladie. Jousset conseille de faire deux ou trois injections à doses décroissantes (30..... 20..... ou 20,.... 20..... 10 par exemple) représentant en moyenne deux ou trois semaines de traitement.

Si l'on n'obtient pas de résultats on devra cesser pour *éviter d'aggraver la situation.*

Ainsi les sérums antituberculeux sont nombreux et variés. Leurs modes de préparation diffère de l'un à l'autre, mais en principe ils ont le même but. Les différences, qui les distinguent, marquent leur plus ou moins grande activité. Aucun ne paraît résumer toutes les propriétés dont ils se flattent de permettre les effets.

Chacun d'eux possède une action réelle, mais ils n'ont pas d'action suffisante.

Peut-être que mieux dosés et maniés avec plus de sûreté, dans des cas déterminés, ils pourront rendre des services. C'est pour ces raisons qu'il convient d'en conseiller l'emploi.

CHAPITRE II

RESULTATS DE LA SÉROTHÉRAPIE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE. — EFFETS THÉRAPEUTIQUES D'ENSEMBLE.

Ainsi la sérothérapie antituberculeuse paraît bien avoir réellement sa place dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Certes, elle ne va pas sans occasionner parfois des accidents et ses résultats sont loin de répondre à ce qu'on aurait pu attendre. Mais par les améliorations durables qu'elle donne en certain cas, il y a tout lieu d'espérer qu'une découverte en ce sens est possible.

Pour nous tout est pour l'instant question d'opportunité et de dose.

Le sérum agit surtout comme antitoxique. « Il relève l'état général. Son action locale est indéniable, la variation des signes sthétoscopiques, les modifications des symptômes fonctionnels respiratoires le prouvent, mais cette action est moins nette et moins sûre. Il intervient non comme un banal antithermique ou un médicament d'épargne, mais comme un agent destiné à lutter d'une façon en quelque sorte spécifique contre les symptômes généraux de la tuberculose. De plus les modifications constatées du côté des foyers pulmonaires, en particulier au début du traitement, prouvent l'effort électif de réaction et de défense suscité par la sérothérapie au niveau de la lésion tuberculeuse.»

Localement les sérums ne paraissent pas modifier profondément les lésions. A peine voit-on sous leur influence celle-ci se cantonner et présenter pour un temps un état stationnaire qui ne se maintient malheureusement pas.

Il nous a semblé par ailleurs que l'action d'un sérum donné s'épuisait peu à peu et même assez vite et que le malade n'en retirait plus les mêmes avantages. Aussi croyons-nous à la nécessité des cures entrecoupées de périodes de repos. Mais en même temps, on peut avec avantage faire à un même malade un traitement par différents sérums en graduant ceux-ci d'après leur valeur respective et leurs indications spéciales. On ne pourra que se bien trouver d'une association de ce genre.

Comme nous l'avons fait, on pourra à deux mois d'intervalle faire à un malade une cure avec un sérum différent. Mais même nous croyons qu'il y aurait peut-être intérêt à associer l'action de deux sérums dans une même cure, associant les effets tuberculiniques de l'un avec le pouvoir antitoxique plus marqué d'un autre. En les maniant l'un et l'autre avec prudence, aucun inconvénient ne nous paraît devoir résulter de cette association.

Nous avons vu quels étaient les accidents qui peuvent résulter du sérum lui-même ou de son mode d'administration.

Dans les premiers jours qui suivent l'emploi du sérum il n'est pas rare d'observer une augmentation de quelques symptômes fonctionnels comme la toux et l'expectoration. Assez souvent les malades se plaignent d'insomnie, parfois cette excitation générale se traduit par une légère exacerbation de la fièvre, mais ces symptômes sont passagers et ne contre-indiquent point l'emploi du remède.

L'action du sérum se fait sentir sur les symptômes de la tuberculose d'une manière plus ou moins nette, mais réelle. Plus que tous les autres symptômes généraux : fièvre, anorexie, variations du poids du corps, sueurs, asthénie sont heureuse-

ment modifiés. Avec certains sérums, le Maragliano ou le Rappin, certains malaises suivent l'injection. Mais un état d'euphorie assez manifeste leur succède avec reprise de l'appétit et des forces.

L'action du sérum sur la température des tuberculeux est surtout nette en ce qui concerne l'évolution de la courbe thermique. La fièvre peut ne pas être influencée d'une façon directe, mais dans l'ensemble, elle se régularise. Un type rémittent régulier se substitue peu à peu au type intermittent, à grandes oscillations irrégulières.

Dans les cas heureux, l'anorexie semble diminuer sous l'action du sérum. Les fonctions digestives paraissent se régulariser. Le malade s'alimente plus facilement et de meilleur appétit.

Le poids subit de suite une heureuse influence et on peut voir la courbe de poids se relever pendant la cure de sérum, tandis qu'elle décroît pendant la période intercalaire à deux séries.

Cependant ce fait n'est pas constant : certains malades présentent un type inverse diminuant de poids pendant le sérum et regagnant leurs pertes, faisant même du gain pendant les les périodes de repos. De toutes façons l'action du sérum reste encore manifeste. Les sueurs sont diminuées. Les forces renaissent et les malades sont souvent transformés par une seule série d'injections. L'effet moral y aide certainement un peu, mais il ne fait pas tout, car les malades traités successivement par les lavements ou par les injections savent très bien apprécier le mode d'administration qui leur convient le mieux, celui dont ils ont retiré les meilleurs effets.

Les symptômes fonctionnels que modifie le sérum sont la toux, la dypsnée, l'expectoration. Mais l'action est moins évidente et moins durable. Il semble cependant que les sérums

sont sédatifs et calment la toux en même temps qu'ils diminuent les sécrétions.

Malheureusement ces heureux résultats, lorsqu'ils se produisent ne sont, le plus souvent, que transitoires. Le médicament épuise ses effets, et la maladie reprend son cours. Le malade retombe.

Et cependant pour être efficace, le traitement doit être longtemps continué.

En dépit des échecs, nous ne craignons pas de le répéter : tout est affaire de doses et d'opportunité.

En principe, nous croyons que pour une forme donnée il convient de prescrire d'abord une série d'injections de dose et de quantité variables suivant les sérums employés, suivant aussi les malades (1/2 à 1 cc. de Marigliano, 1/4 de sérum de Rappin, 1 à 2 de Marmorek). et de continuer ensuite par des séries de lavements ou de lavements et d'injections de sérums alternés en prenant les précautions désanaphylactisantes que Besredka a conseillé et sur lesquelles nous avons assez insisté ici même

Question de dose, question d'opportunité, tous les sérums n'ont pas les mêmes indications. Aussi conviendra-t-il de posséder à fond le malade, d'avoir étudié ses moyens de défense son pouvoir de réaction. Avec ces éléments on pourra marcher.

Significations des résultats obtenus. — Faut-il considérer les résultats obtenus dans certains cas comme de vraie guérison ?

Des rémissions de durée variable ont déjà pu être constatées et Renon rapporte l'observation de la jeune fille d'un médecin parisien qui soumise au traitement par le sérum de Marmorek présenta une rémission de plusieurs mois au bout desquels elle rechuta à la suite d'un embarras gastrique. La

tuberculose, comme la syphilis, peut rester latente pendant bien du temps, puis éclater pour redevenir latente ensuite.

Un tuberculeux quoiqu'il ne présente plus de stigmate de la maladie ne peut être jamais considéré comme guéri absolument. Bornons-nous à envisager la possibilité d'amélioration voire même de rémission durable et les sérums pourront bien être considérés comme spécifiques et curateurs.

Comment peut-on comprendre les effets de la sérothérapie antituberculeuse. -- En apportant en effet dans cette sérothérapie nos connaissances sur la sérothérapie en général, on peut considérer que par ce moyen on porte dans l'organisme malade des matériaux de défense, et que l'on y provoque l'élaboration de quelques autres. C'est sur ce dernier point qu'il convient d'insister, car, comme le dit Maragliano : « dans les effets de la sérothérapie en général et dans l'antituberculeuse particulièrement, l'organisme frappé joue un très grand rôle. Selon la façon dont il se comporte, on obtient des effets bons, médiocres ou nuls ». Là serait la raison des insuccès et des échecs de la sérothérapie.

CONCLUSIONS

La sérothérapie antituberculeuse est l'œuvre de savants éminents auxquels il est juste de rendre un profond hommage. Grâce à eux, aux résultats de leurs recherches, ainsi qu'à celles qu'ils poursuivent encore, nous sommes en droit d'espérer qu'une découverte est prompte à se réaliser, d'un sérum vraiment spécifique.

Certes, les résultats obtenus avec les premiers sérums ne sont pas ceux que tous en attendaient. On a eu des mécomptes. Quelle thérapeutique n'en a pas ?

Pour incomplets qu'ils soient, les résultats actuels de la sérothérapie sont assez encourageants pour permettre de nouvelles recherches, inciter à de nouveaux travaux.

Actuellement, la sérothérapie antituberculeuse possède tout un ensemble de propriétés qui, mieux dosées et mieux définies, feront la preuve de sa spécificité. Antitoxique et bactériolytique, le sérum agit surtout en favorisant les défenses de l'organisme et lui fournissant l'occasion de réactions humorales plus ou moins intenses. C'est par là que la sérothérapie actuelle mérite d'être considérée comme un des remèdes spécifiques de la tuberculose.

Nous ne croyons pas qu'il y ait lieu encore d'espérer atteindre la lésion locale par de tels sérums, du moins aux doses faibles de sérum que nous devons employer afin d'éviter les accidents sériques. Mais mieux dosés et injectés à temps, nul

doute que ces sérums ne puissent, dans certains cas, amener des guérisons durables.

Malheureusement, les accidents sont fréquents au cours d'un tel traitement, accidents dus aux sérums eux-mêmes. C'est là un échec important, considérable, à leur administration.

Pour l'éviter nous nous sommes efforcés de préciser la valeur des autres voies d'administration que la nature met à notre disposition. Par la bouche, les sérums ne donnent aucun résultat. Par le rectum, leurs effets sont discutés. Cependant que nous comptions des améliorations durables résultants de cette méthode de traitement par les lavements. Ils mettent à peu près sûrement à l'abri d'accidents.

En dehors des lavements, la méthode des doses minimes 4 heures avant l'injection, suivant Besredka, préviendra les accidents sériques.

Ces accidents peuvent être prévus, d'après certains travaux qui tendent à en rendre possible le diagnostic, par une épreuve expérimentale.

En résumé, nous croyons utile de conserver la sérothérapie dans le groupe des remèdes de la tuberculose pulmomonaire.

Plus que la tuberculine, elle a une action élective sur les bacilles et sur les lésions. Si elle ne les modifie pas activement et complètement cela tient peut-être aux méthodes de traitement ou à la grande résistance du bacille de Koch.

Mais les indications de la sérothérapie sont plus vastes et plus étendues que celles de la tuberculine.

Si l'une est justiciable des formes torpides et apyrétiques, des formes abortives lentes, ou stationnaires, l'autre est plus indiquée chez les malades fébriles dont les lésions marchent activement sous l'action de la fièvre. Cette sérothérapie agit mieux

tant que l'affection est aiguë, elle calme les poussées fébriles de formes évolutives.

Mais il conviendrait de l'administrer précocement.

Peut-être que dans un avenir prochain un vaccin plus actif, une sérothérapie préventive auront raison de la terrible maladie.

Malheureusement les sérums employés actuellement n'ont aucun effet préventif. Leur pouvoir curatif est modeste. Il ne faut d'abord songer ni prétendre à des résultats impossibles. On ne peut pas juger de l'efficacité d'une méthode de traitement quand on ne veut s'en servir que dans les formes avancées de la maladie, quand il y a dans les tissus des lésions profondes causées par l'infection et lorsque l'organisme est tellement atteint qu'il ne peut plus contribuer de son côté, comme il faudrait, pour arriver au but cherché.

La sérothérapie antituberculeuse nous paraît être utile et raisonnablement faire espérer la guérison, au moins momentanée, mais seulement dans les cas sans foyers destructifs. La durée de la maladie a une importance secondaire. L'association des microbes, des diplocoques et des streptocoques, retarde ou paralyse l'efficacité du sérum. Tout dépend donc bien d'une question de doses et d'opportunité. C'est au médecin qu'il conviendra de les établir sagement pour retirer de la sérothérapie tout le bien qu'on est en droit d'espérer d'elle. Si elle ne peut guérir toujours, elle pourra soulager souvent, améliorer quelquefois, pour un temps, des existences particulièrement pénibles, où toutes thérapeutiques restent sans résultats.

« *Fac et spera.* »

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

F. Arloing. — Société de biologie, 1899 (juillet). Sérum antituberculeux
— — juillet 1901. —
— — novembre 1901. —
— — décembre 1901. —
— — 17 mai 1902. Pouvoir chimiotaxique de divers sérums se rattachant à la tuberculose.
— — 19 nov. 1904. Action du sérum antituberculeux sur la marche de la température dans la tuberculose expérimentale.
— Congrès de l'association française pour l'avancement des sciences. Rapport à la 12e section (Sc. Médicale). Lyon, 1906.
— Société médicale des hôpitaux de Lyon, 21 déc. 1909.
— Journal Médical français, 15 février 1910.
— XIe Congrès français de méd. Paris, 13-15 oct. 1910.
— Revue internationale de la tuberculose. janvier 1912.

F. Arloing et Dumarest. — Société d'études scientifiques de la tuberculose, 11 mars 1909.
— Accidents aigus de la sérothérapie antituberculeuse Bulletin médical, 7 avril 1909.
— Revue de la tuberculose, juin 1909, p. 185.

F. Arloing et Gebhardt. — Société de biologie, juin 1901.

F. Arloing et Genty (M.). — Volume jubilaire du prof. Teissier, 1909, et journal de physiologie et de pathologie générale, mars 1910.

S. Arloing. — Le présent et l'avenir de la prophylaxie et de la guérison de la tuberculose. Revue scientifique, mars 1910.

S. Arloing et Bancel. — Journal de physiologie et de pathologie générale, 1904.

S. Arloing et Descos. — Journal de physiologie et de pathologie générale, 1903.

S. Arloing et Dumarest. — Revue de la tuberculose, juin 1909, N° 3, p. 185.

S. Arloing et Guinard. — Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris, 1898.

— — Congrès internat. de méd. Paris, 1900.

Arthus. — La maladie du sérum. C. R. Société de biologie, 1903, p. 817.

— Id. Archives internationales de physiologie, 1909, VII, p. 471, et 1910, IX, p. 179.

Arthus et Breton. — C. R. Société de biologie, 1903, p. 1478.

Auer et Lewis — La maladie du sérum. The journ. of. exp. méd. XII, p. 151, 1910.

Babonneix. — Le bilan actuel de la vaccination et de la sérothérapie antitub. Gaz. des hôpitaux. N° 141, 11 déc. 1906.

Barbier (H.) — Tuberculose pulmonaire (in traité de médecine de Brouardel et Gilbert) t. XXIX. Paris, 1910, page 555.

Bar-Fridjung. — Société de Médecine interne et de Pédriatrie de Vienne, 1904, Le sérum de Marmorek.

Bardet. — Phtisie galopante (granulie aigue traitée par le sérum de Marmorek) guérison. Société de thérapeutique, 10 février 1904.

Barunstein et Fraenkel. — Sérotherapie antituberculeuse. Rousky archiv. Pathologyi, 31 déc. 1902. (R. int. de la tub. 1903).

Béclère, Chambon et Ménard. — La maladie du sérum. Annales de l'institut Pasteur, 1896, 25 oct., p, 567 à 569.

Belin. — Toxicité du sérum. Société de biologie, 18 janvier 1913.

Léon Bernard. — Presse Médicale, 8 juillet 1911.

— Quelques remarques sur les accidents de la sérothérapie antituberculeuse. Bulletin de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose (Séance de juin 1911), p. 109-110.

Léon Bernard, R. Debré, et R. Porak. — Sur la présence dans le sang circulant de l'albumine hétérogène après ingestion de viande crue. Journal de Phys. et Pathol. générale, septembre 1912.

— Recherches sur la formation des précipitines et la présence de l'albumine hétérogène dans le sang circulant après l'injection intrarectale de sérum équin. Journal de Phys. et de Pathol. générale, sept. 1912.

— Sur le mécanisme et la prévention des accidents de la sérothérapie antituberculeuse, presse Médicale. N° 81, 5 oct. 1912, p. 809.

Léon Bernard et J. Paraf. — Accidents de la sérothérapie antituberculeuse. Société d'études scientifiques sur la tuberculose, 6 avril 1911.

BEHRING. — Phtisiogenetische und phisiotherapeutische probleme. Marburg Selbstverlag des Verfassers. (Berlin 1906), p. 118.

BERTHELON (C.). — Quelques cas de tuberculose pulmonaire traités par le sérum de Maragliano. Livre jubilaire du prof. Teissier 1910.

— Accidents sériques graves chez un tuberculeux. Un moyen d'éviter ces accidents dans la tuberculose pulmonaire. Société d'études scientifiques sur la tuberculose, 11 juillet 1912.

BESREDKA (A). — C. R. Soc. de biol., 1907, t. XXI, p. 950 et 1053.

— — 1908, p. 478.

— — 1909, p. 266.

— — 1910, p. 131.

— — 1911, t. LXX. (11 fév.), p. 203.

— Moyens d'éviter les accidents d'anaphylaxie. C. R. Académie des sciences, t. CL, p. 1456, mai 1910.

— Id. Bulletin Institut Pastenr, 1910, p. 735.

— Le procédé des vaccinations subintrantes appliquées aux animaux passivement anaphylactisés ; l'antianaphylaxie passive. Bulletin Institut Pasteur, 1910, p. 1041.

— De l'antianaphylaxie. Annales de l'Institut Pasteur. t. XXIV, nov., 1910, p. 878-887.

— De l'antianaphylaxie. Le procédé des petites doses et les injections subintrantes. (Nouveau mémoire). Annales de l'institut Pasteur, t. XXV, 1910, p. 5.

— Id. Annales de l'institut Pasteur, 1911.

— Id. Presse médicale, 1911, n° 100.

BESREDKA et BROUFENBRENNER. — De l'anaphylaxie sérique au cours de la tuberculose. C. R. de la Société de Biologie, p. 70, t. LXXI, 8 juillet 1911.

BESREDKA et STEINHARDT. — La maladie du Sérum. Annales de l'institut Pasteur, 1907, XXI, p. 117 et 384.

BEZANÇON (Fernand). — A propos des accidents de la Sérothérapie antituberculeuse. Bulletin de la Société d'études Scientifiques de la tuberculose (séance de mai 1911), pp. 77-78, 28 juin 1911.

BILLARD (G). — Hippophagie et anaphylaxie au sérum de cheval. Société de Biologie, 22 novembre 1912.

BOHDANOWICZ (de Nice). — Sérum antituberculeux de Marmorek. Revue int. de la tuberculose p. 271, avril 1910, n° 4.

BONNEY (S.-G.).— Sérumthérapie antistreptococcique dans la tuberculose. Médical News, 13 juin 1903. (Revue de la tub. déc. 1903).

Bossan (E. A). — La pratique de l'immunothérapie antituberculeuse. Gaz. des hôpitaux, 24 janvier 1911 et 26 janvier 1911, pp. 123-126-137-140.

Bosc. — La sérothérapie antituberculeuse. Gazette médicale du Centre pp. 2-6, janvier 1911.

Bourlier (P.). — Thèse de Paris 1906, n° 47.

Bourget. — Les résultats cliniques de la Sérothérapie, XVIe Congrès int. de Médecine. Budapest 29 août 1909.

Briot et Dopter. — La maladie du Sérum. C. R. Soc. de Biologie, 1910, p. 10.

Caffarenne (M. T.). — Le sérum de cheval dans la tuberculose. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, 7 juin 1903.

Calmette (A.). — Le sérum antituberculeux. Bulletin de l'institut Pasteur, 15 mars 1912.

Calmette et Guérin. — Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse. Annales de l'institut Pasteur, 9 septembre 1911, pp. 625-641, t. XXV.

Caravia (Eug.). — Cuguillere's serum in the treatment of tuberculosis Medical Record, 26 septembre 1908.

Carnot et Slavu. — Anaphylaxie sérique. C. R. Société de Biologie 1910, p. 995.

Catz (Alb.). — Le sérum antituberculeux de Marmorek. Progrès médical, p. 313-318, n° 26. 27 juin 1908.

Castaigne. — Journal médical français, 15 mai 1911.

— — — — 15 janvier 1913.

Castaigne et Camus. — Journal médical français, 15 septembre 1910, p. 402.

Castaigne et Gouraud. — Société médicale des Hôpitaux, 19 novembre 1909.

— — Journal médical français, 15 septembre 1910.

— — La tuberculose. Le livre du médecin, p. 74. Paris 1912.

Castaigne et Lelongt. — Journ. méd. francais, p. 193, 15 mai 1911.

Cattaneo (Césare). — Deux cas de tuberculose infantile traités par le sérum de Maragliano. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n° 33, 1896, p. 331.

Chmalier (B.). — Le traitement spécifique de la tuberculose d'après la méthode du professeur Maragliano. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n° 98, 16 août 1898.

Ciuca. — Anaphylaxie sérique. C. R. Société de Biologie, 1910, p. 685.

COURMONT. — Accidents anaphylaxiques du sérum dans le rhumatisme tuberculeux. XIIIe Congrès français de médecine. Paris, 13-16 oct. 1912.

— Rapport entre les accidents sero-anaphylactiques et les formes de la tuberculose. Presse médicale, p. 52, janvier 1913.

COURMONT et DUFOURT. — De l'anaphylaxie dans l'évolution des maladies infectieuses. Presse médicale, 21 octobre 1911, p. 841.

COUSIN. — Thèse de Paris 1905, n° 489.

CURRIE. — Journal of Hyg., 1907, p. 1908.

DAREMBERG (G). — Tuberculose pulmonaire, pp. 25 à 27. Masson et Cie, 1905.

— Compte rendu. Académie de Médecine, 29 octobre 1889.

DEAL (F.). — Tuberculin treatment in advanced stages of Tuberculosis : a report of seventeen cases treated witd tuberculin serum in hospital practice, Médical Record, 26 novembre 1910.

DELANOÉ. — Anaphylaxie sérique. C. R. Soc. de Biologie, 1909, p. 207, 252, 348.

DELILLE. — Œuvre médico-chirurgicale 1909, n° 56.

DIEULAFOY. — Sérum de Marmorek. Acad de Médecine 1903.

DUBREUILH. — Congrès de Bordeaux 1895 (12 août).

DUMAREST et BAYLE. — Contribution à l'étude de la thérapeutique antituberculeuse. (Résultats cliniques de l'emploi de la bactériolysine de Maragliano). Bulletin méd., pp. 597 599, 15 juin 1912.

DUQUAIRE. — Vaccination antituberculeuse chez l'homme, Province Médicale, février 1911.

— XIIe Congrès français de Médecine, Lyon, oct. 1911.

— Id. Province médicale, 30 décembre 1911.

EINAUDI (Costanzo). — L'emoantitossina nella cura della Tubercolosi polmonare. Estratto dal giornale « L'Awenire Sanitario » anno IV, n° 34, Agosto 1910.

FAIVRE. — Action nettement antihémoptoïque des sérums antituberculeux, XIIe Congrès français de médecine, 13-15 octobre 1910.

FAURE-BEAULIEU. — Eléments figurés du sang et tuberculose. Revue de la tuberculose, n° 3, juin 1911, p. 157.

FERRIER et TURON. — Quelques réflexions au sujet d'essais de traitement par l'injection aux malades tuberculeux de leur propre sérum. Gaz. hebd. des sciences médicales de Bordeaux, pp. 41-42, 23 janv. 1910.

FIGARI (F.). — Tuberculose pulmonaire, un cas de guérison par le sérum de Maragliano. Rev. int. de la tuberculose, mai 1903.

FIGARI (F.). — Toxines antituberculeuses administrées par la bouche. Gazzetta dègli ospedali e delle cliniche, 14 juin 1903.

— Sur le traitement spécifique de la tuberculose par voie gastrique, VIIe Congrès inter. contre la tuberculose, Rome, 14-20 avril 1912.

FREY (Hermann). — Das antituberkuloseserum Marmorek. Zeitschrift f. Tub. Bd. XIII. H. 2. pp. 142-162. Sept. 1908.

GANGHOFNER (F.). — Ueber die Behandlung tuberkulosen Kinder mit dem Antituberkulose serum von Marmorek auf rektalen Wegen. Wiener Klin. Woch, n° 3, 1909.

GAUSSEL. — Sérothérapie antituberculeuse par le sérum de Marmorek et vaccination antianaphylactisante par la méthode de Besredka. Société d'Etudes scientif. sur la tuberculose. Séance du 13 juin 1912.

— Traitement de la tuberculose pulmonaire par le sérum de Marmorek. Gazette des Hôpitaux, 10 déc 1912, p. 1985.

GAUSSEL et GUEIT (Ch.). — Comment prévenir les accidents anaphylactiques après les injections de sérum antitub. de Marmorek. XIIIe Congrès de médecine. Paris, 13-16 oct. 1912.

GAUSSEL et GUEIT (Ch.). — Deux cas d'accidents aigus d'anaphylaxie généralisée après injections de sérums antituberculeux. Société des sciences médicales de Montpellier (Séance du 6 déc. 1912).

— Sur les voies d'introduction des sérums antituberculeux. Société des sciences médicales de Montpellier (Séance du 17 janvier 1913).

GEWOIN. — Sérumkrankeit. Münch. méd. Woch., 1908, p. 2670.

GHEDINI. — Sopra il nuovo materiale vaccinante antitubercolare Maragliano. Ann. del istituto Maragliano, p. 65-84, mars 1909.

GLAESSNER (P.) — Ueber das Marmorek serum. Deutsch. méd. Woch. n° 29, 1908.

— Das Marmorek sérum bei der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose. Zeitschrift f. tuberculosis, pp. 454-474, nov. 1910.

GOURAUD. — Le sérum antituberculeux de Marmorek. XIIe Congrès français de Méd. Paris, 13-15 oct. 1910.

GRENIER DE CARDENAL. — Thèse de Lyon, n° 59, 1898.

GRIPAT (A.). — Tuberculose et sérum de Marmorek. Arch. de Méd. d'Angers, p. 77-89, 20 mars 1910

GRYSEZ et BERNARD. — Sur un moyen de déceler l'état anaphylactique chez les malades traités par le sérum (C. r. Société de Biologie. Séance du 15 oct. 1912, p. 386-387).

GUEIT (Ch.). — Les injections trachéales dans le traitement des affections des voies respiratoires. Gazette des Hôpitaux, février 1913.

GUIGNOT (F.). — Le sérum antituberbuleux de Marmorek dans le traitement des tub. pulmonaires. Thèse de Montpellier 1908 (12 mars).

GUINARD (L.). — La tuberculine et les sérums dans le traitement de la tuberculose. Revue de la tuberculose, 1907, p. 449.

— VIIIe Conférence internationale contre la tuberculose. Stockholm, 1909.

GUINARD et RÉNON. — Conditions nécessaires à la valeur scientifique et pratique d'une sérothérapie antituberculeuse. Acad. de médecine, 17 oct. 1911.

GUINON (Louis). — La pratique des maladies des enfants, t. IV, p. 524, Paris, J.-B. Baillière, 1911.

HAHN. — Traitement de la Tuberculose pulmonaire par l'antixénine ou sérum B. de Velasquez, XIe Congrès français de méd. Paris, 13-15 oct. 1910.

HAMBURGER et MORO. — Wien. Klin. Woch., 1903.

HALLOPEAU. — Sérum de Marmorek. Académie de médecine, 1903.

HEMSTED (Henry). — A cases of disseminated tuberculose treated by Marmorek's serum. The British méd., journ. 6 nov. 1909.

HEYMANS. — Sur la vaccination antituberculeuse chez les bovidés. Académie Royale de méd. de Belgique, 29 février 1909 et 29 janvier 1910.

HILLENBERG. — Vierteljahrsch. f. gericht. méd. u. öffentl. Sanitätswesen. Bd XXXVII, 1909.

HUELLEN (A. van). — Deutsch. Zeitschrift f. chir. Bd XCV, H. 1 u. 5 nov. 1908.

HOFFA (A.). — Das Marmorek serum in der Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose. Tuberculosis, vol. 6, n° 3, p. 151-154, mars 1907.

HUTINEL et DARRÉ. — Journal médical français, 15 sept. 1910, p. 384.

JACQUEROD. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par le sérum de Marmorek Revue de médecine, n° 5, 10 mai 1904.

JACOBSON. — L'application locale du sérum de Marmorek, XIe Congrès français de médecine Paris, 13-15 oct. 1910.

JACOBSOHN et KLEIN. — Observation favorable de l'emploi du sérum antituberculeux de Marmorek. Soc. de thérap., 10 fév. 1904.

DE LA JARRIGE. — Sur un cas de tub. pulm. traité par la serotherapie. Société de biologie, 27 juin 1896.

JAWEIN. — Klinische Beobach. über die Wirkung des Antituberkulo seserums von S. Neporoshny. Roussky Wratsch. N° 36, 1908.
JERESLAW (B.). — Deutsch, Mediz. Woch. N° 15, 1909.
Le journal médical français. — De l'anaphylaxie, 15 septembre, 1910, pp. 373 à 418.
— Id. 15 janv. 1913, pp. 1 à 44.
JOUSSET. — Les sérums antituberculeux. Soc.de biol., 11 déc. 1909.
— De l'action des rayons ultra-Violets sur la tuberculine et les sérums antituberculeux. C. R. Soc. Biol. t. LXXIX, 26 nov. 1910, pp. 459-460.
— A propos du phénomène d'Arthus gangreneux. Soc. Méd. des Hôpitaux. 31 janvier 1913.
KAUFMANN (K.). — Beitr. Z. Klin. d. Tub. Bd. XI, H. 3, 1908.
KLOSE (Paul). — Die Behandlung der Lungentuberkulose mit Antituberkuloseserum von Dr Alex. Marmorek. (Inaug. Dissert Univer. Berlin, nov. 1911.)
KÖHLER (F.). — Erfolg Kontrollen bei Behandlung der Lungentuberkulose mit serum Marmorek. Zeitsch. Tub., pp. 577-588, déc. 1910.
KÖESSLER (K.). et NEUMANN (W.). — Opsonischer Index und tuberkuloserotherapie nebst Beiträgen zur Technik und Dosierung der Tuberkulininjektionen. Wien. Klin Woch. N° 45, 1909.
KRAUSS. — Wien. kli. Woch. 1901.
KRAUSS et WOLK. — Zeit. f. Imm., 1909, p. 731.
KRONER (Karl.). — Ueber das Marmoreksche Serum Zeitsch. f. diätet u. physikal Therapie, Bd. XII, H. 11 et 12, 1909.
KUHN (E.). — Autoinoculationstherapie bei Lungentuberkulose (83. Versamml. deutsch. Naturforsch. u. Aerzte., Barlsruhe, 24-29, sept. 1911).
LANDIS (H.-R.), de Philadelphie. — Les mauvais effets du sérum de Maragliano. Congrès international de la tuberculose Washington, oct. 1908. T. I, p. 816.
LANDOUZY. — Les Serotherapies. Gazette des Hôpitaux, 1894.
— Les Serotherapies. Paris 1898.
LANNELONGUE, ACHARD et GAILLARD. — Essais de serotherapie antituberculeuse. Congrès international de la tub. 2-7 oct. 1905 (Paris).
— Application à l'homme d'un sérum antituberculeux. Acad. des sciences, 12 oct. 1908.
— Id. Bulletin médical, p. 851-852, N° 8, 14 oct. 1908.
LECLERQ et CULOT. — La maladie du sérum. Revue générale, Gazette des Hôpitaux. 1912, page 1697.
LECLERQ et MINET. — Echo médical du nord, 28 mai 1911.
— Les applications pratiques de l'anaphylaxie. (Actual. méd.) 1912.

LELONGT. — Thèse de Paris, 11 mai 1911.

LEMOINE (du Val-de-Grâce). — Compte rendu du congrès international contre la tuberculose. Rome 14-20 avril, 1912. *In* gazette des Hôpitaux, 9 mai 1912, p. 801.

LESIEUR et DE FOSSEY. — Essai de sérothérapie antituberculeuse. Province Médicale, 11 mai 1907, p. 236.

LESNÉ et DREYFUS. — Sur l'inefficacité de la sérotherapie par voie rectale. Société de Pédiatrie. 14 janv., 1913.

LETULLE. — Traitement de quelques tub. par le sérum de Marmorek. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 31 déc. 1909.

LÉVY. (E.). — Immunisation des cobayes contre la tuberculose. Centralblatt fur Bakter. parasit, etc. ; 22 avril 1903 et R. int de la tub., 1903.

LIGNIÈRES. — A propos de la discussion sur l'immunité antituberculeuse. Bull. Soc. cent. méd. vétérin. 28 fév. 1911.

LOER (A. F.). — Ueber spezifische Behandlung der Lungentuberkulose, mit serum. Nederl. Tijdschr. v. genesk. III, 1911.

LUCAS CHAMPIONNIÈRE. — Sérum de Marmorek. Acad. de Médecine 1903

MAGGI. — De la sérotherapie de la tuberculose. (Il policlinico, N° 1, 1896). et *in* Presse Médicale, 1896, p. 140.

MARAGLIANO (E.). — La sérothérapie de la tuberculose. Conférence faite à Bordeaux le 12 août 1895, *in* presse médicale, 17 août 1895.

— Le sérum antituberculeux et son antitoxine. Presse médicale 1896, p. 273.

— VIIe Congrès de médecine interne, Rome 1896.

— Rapport de la 4e session du congrés de la tuberculose, 1898.

— Le sérum Maragliano et les médicaments antibacillaires. Gazetta degli ospedali e delle cliniche, 8 décembre 1901.

— L'immunisation et la lutte de l'organisme contre la tuberculose. Revista de medicina y cirurgica praticas, 7 et 14 juin 1903.

— XIII° Congrès de la Société italienne de médecine interne, 1904.

— Die spezifische Thérapie und die vakzination der Tuberkulose. Berlin. Klin. Woch. 1904, n° 24.

— Id. Berlin. Klin. Woch, 1906, n° 45.

— La thérapeutique spécifique de la tuberculose et le vaccin antituberculeux. Institut Henry Phipps. Philadelphie, mars 1904.

MARAGLIANO (E.).— Thérapie spécifique de la tuberculose. Congrès de l'association française pour l'avancement des sciences. Lyon, 2 et 7 août 1906 et *in* Province médicale, 1906, p. 373.

— Riforma medica, 2 août 1909 et janvier 1911.

— Thérapie spécifique de la tuberculose Province médicale 1910, 26 février, p. 93-96.

MARAGLIANO (E.) et MASSINI GINO. — L'état actuel de la thérapeutique spécifique de la tuberculose. Gazz. degli osped. e delle clin., n° 21, 17 février 1907.

MARFAN. — Les sérums, Société médicale des Hôpit., mars-mai 1905.

— Leçons sur la diphtérie. 1905 et 1906 (Presse médicale).

MARIANI. — Sérothérapie de la tuberculose. Société des Hôpitaux de Rome, mars 1896.

MARMOREK (A). — Sérum et vaccin antituberculeux. Académie de médecine, 18 novembre 1903. Id. Archives générales de médecine, n° 47, 24 nov. 1903.

— Traitement de la tuberculose par le sérum de Cuguillère (Académie de Médecine, 1905).

— Le sérum antituberculeux et ses effets dans le traitement de la tuberculose, 1905.

— Résultats cliniques du sérum antituberculeux. Société de thérapeutique, 13 décembre 1905.

— Le sérum antituberculeux de Marmorek, XIe congrès français de méd. Paris 13-15 octob. 1910. — Les accidents de la sérothérapie antituberculeuse de l'anaphylaxie (même congrès.)

— Sur le sérum antituberculeux XIIe Congrès de médecine, Lyon 1911.

— Revue de la tuberculose, n° 1, fév. 1912, p. 65.

MARTIN DE MAGNY. — Contribution à l'étude du traitement de la tub. par le sérum de Marmorek. Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux, p. 110-113, 5 mars 1911.

MASENTI PIERO. — La tuberculosi, p. 359, mai 1909. Contributio alla cura della tubercolosi polmonare col siero Marmorek.

Médecine pratique. — *In* presse médicale, 1895, p 195. Le traitement sérothérapique de la tuberculose.

MEISSEN. — Rheinisch-wertfal. Geselsch. für innere Medizin mit Nervenheilk. Dinsburg, 29 nov. 1908.

MERIGO ANGELO. — Le sérum antituberculeux de Maragliano et la tub. pulm. Gazz. degli osped. e delle Clin., n° 120, 7 oct. 1906.

MEYER. — Berlin Klin. Woch., 16 mai 1910.

MITCHELL. — Marmorek's antituberculosis serum. Britisch med. jour. 10 fév. 1912.

MANGOUR — Traitement de la tub. pul. par le sérum de Marmorek. Acad. de méd. 20 juin 1911. Id. Journal de méd. de Bordeaux, 16 juillet 1911. Id. Journal de méd. de Bordeaux, 3 déc. 1911.

— Sur la sérothérapie antituberculeuse par le sérum de Marmorek. Soc. de méd. et de chirug. de Bordeaux, 17 mars 1911.

MANGOUR et CREYX. — Soc. anatomoclinique de Bordeaux, 1er mai 1911. Id. 8 mai 1911.

MONOD. — Sur le sérum antitub. de Marmorek. Acad. de Médecine, 19 janv. 1909, p. 116-133.

MOUSSU. — Le bilan actuel de la sérothérapie antituberculeuse. Gazette médicale du centre. N° 2, 1er fev., 1907.

— A propos des propriétés du sérum de chevaux hyperimmuns. Bull. de la Soc. centrale méd. véter 30 mai 1911, pp. 252-254.

NETTER. — Anaphylaxie Revue d'obst. et de pédiatrie, 1896.

NETTER et LEBRÉ. — C. R. soc. de biol., 1909, p. 186, 279, 976, 1000.

NEUFELD (Berlin). — Remèdes spécifiques contre la tuberculose, *in* la lutte contre la tuber. en Allemagne, volume du congrès, 1905.

NIEMANN. — Deutsch. méd. Wochen, 1897, p. 59.

NICOLLE. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1906-1907.

NICOLLE et POZERSKI. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1908, p. 42.

OYUELA. — Sur la teneur en sensibilisatrices du sérum de Vallée. Soc. d'Etudes scientif. cont. la tub, 11 juillet 1912.

PAGNIER. — Deux cas de tub. pulm. traités et améliorés par le sérum de Marmorek. Soc. de méd. militaire franç., 4 mai 1911.

PAWLOWSKY. — Ueber die Immuniesierung gegen Tuberkulose und ihre Serumbehandlung. Roussky Wratsch. N° 14 16, 1910, et Zeitschrift f. tub. p. 1-37 janv. 1911.

PETIT GEORGES. — Le sérum de Marmorek. Soc. de thérap. 9 mai 1906.

PFEIFFER et TRUNK. — Sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par le sérum de Marmorek. Zeitsch. f. Tub. Bd. XI, H. L, 1907, p. 283 et Zeitsch f tub. Bd. XIII, H. 6 janv. 1909, p. 471-487.

PIERA. — Sérothérapie de la tuberculose. Gaz. degli ospedali e delle Clin., 10 mai 1903.

PINARD (M.), SALIN et VANNEY. — Le sérum antituberculeux de Vallée dans la tuberculose humaine. Soc. d'études sc. cont. la tub., 6 avril 1911, p. 58-64.

Piola (Giuseppe-Lugi). — Un cas de tuberculose pulmonaire soigné et guéri par le sérum antituberculeux. Gaz. degli ospedali e d. N° 129, 28 oct. 1906.

Pirquet et Schickt. — Sérumkrankeit. Wien. Klin. woch. 1903, et Wien, 1905-1907.

Postnikow. — Sur le traitement de la tub. pulm. par le sérum de Marmorek. Prakticzeski Wratsch. N° 4-7, 1910.

Quarelli (de Turin). — Sérum vaccin Bruschettini XIIIe congrès français de Médecine, Paris, 13-16 oct. 1912.

Rappin. — Gazette médicale de Nantes depuis 1906.

— Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination et de l'immunisation antituberculeuse. Gaz méd. de Nantes, p. 621-629, août 1908.

— Académie des sciences 1909

— XIe congrès français de médecine. Paris, oct. 1910.

— XIIe congrès français de médecine. Lyon, oct. 1911.

— Vaccination de sérothérapie antituberculeuse. Acad. des sciences 27, nov. 1911. C. R., p. 1096.

— Province médicale, 2 déc. 1911, p. 479-480.

— Vaccination et sérothérapie antituberculeuse. La tuberculose dans la pratique médico-chirurgicale, p. 19-26, 19 janv. 1912.

— Sérothérapie antituberculeuse. Gaz. méd. de Nantes, 1912.

— Immunisation antituberculeuse. XIIIe congrès français de méd. Paris, oct. 1912.

Rappin et Blaizat. — La sérothérapie antituberculeuse. Société de Biologie, 26 novembre 1904.

Rénon (L.). — Journal des praticiens, 1907. Principes de Phtisiothérapie, 20 avril, p. 241.

— Journal des praticiens, 3 avril 1909, n° 14.

— Société d'études scientifiques sur la tuberculose, 13 mai 1909.

— Gazette des Hôpitaux, 18 octobre 1910, p. 1611-1612.

— Journal des praticiens 1911, p. 665.

— Le traitement scientifique et pratique de la tuberculose pulmonaire, Masson et Cie, Paris, 1911.

— Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sérums. Paris médical, 7 janvier 1911, p. 122.

— L'anaphylaxie dans la sérothérapie antituberculeuse. XIe Congrès français de médecine, Paris, 13-15 octobre 1910.

— La sérothérapie antituberculeuse. Le monde médical, 5 avril 1912, p. 289.

— Valeur actuelle de la thérapeutique antituberculeuse. Académie de médecine, 21 mai 1912 et Journal des Praticiens, 25 mai 1912, p. 321.

Rénon (Louis) et Guinard. — Des conditions nécessaires à la valeur scient. et pratique d'une sérothérapie antitub. Acad. de Médecine, 17 oct. 1911 et journal des praticiens 1911, p. 665.

R. G. — A proposito del siero antitubercolore di Marmorek. Stato attuale della questione. La tubercolosi, p. 231, janvier 1909.

Reynier (de Leysin). — Diagnostic et traitement de la tuberculose (par les docteurs Bandelier et Rœpke) traduction. Ballières et fils, édit., Paris 1911.

Richet (Ch.).— De l'anaphylaxie, Presse médicale, 21 mars 1908, id., 1911.

— Id. Journal médical français, 1910, p. 379.

— De la délimitation de l'anaphylaxie. Journal médical français, 1913, p. 14.

Richet et Héricourt. — Sérum antituberculeux. Société de biologie, 23 février 1889.

— — La sérothérapie dans la tuberculose. Société de biologie, 12 janvier 1895.

Robin (A.). — Traitement de la tuberculose. Bulletin général de thérapeutique, 23 octobre, 30 octobre et 15 novembre 1911.

— Traité de thérapeutique usuelle du praticien (3e série). Vigot frères, Paris 1912.

Rodet et Rimbaud. — Essai de serathérapie antituberculeuse au moyen d'un bacille acido-résistant. Archives de médecine expérimentale, n° 5, septembre 1906.

Rimbaud. — Vaccination et sérothérapie antituberculeuse. Thèse de Montpellier, 1904.

— Essai d'immunisation et de préparation d'un sérum antituberculeux au moyen d'extraits de ganglions tuberculeux. Montpellier-Médical, 4 et 11 décembre 1904, et Société médicale des hôpitaux de Lyon, 14 mars 1905.

Roger. — De l'anaphylaxie, Revue médicale, 1895.

Rolli. — Münch. Med. Wochen, n° 16, 19 avril 1910.

Romme. — La sérothéraphie, son bilan thérapeutique. Presse médicale, 1894, p. 26.

— Tuberculose, tuberculine et sérum antituberculeux. Presse médicale, 29 juin 1907.

Roque et Nové-Josserand. — Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 25 décembre 1909.

— — Traitement de la tuberculose par le sérum de Marmorek. Presse médicale 1910, 9 mars, p. 170-172.

ROSENAU et ANDERSON. — Journ. of. med. Dis. 1908, p. 85.

RUPPEL et RICHMANN (Hôchst). — Ueber Tuberkuloseserum. Zeitsch, fur Tub., 5 juillet 1910, I. orig., t. VI, p. 344-389.

SABOURIN. — Traitement rationnel de la phtisie. Journal des Praticiens, octobre 1912, p. 646.

SATA. — Zeitsch, für tub., p. 1, 25 octobre 1911.

SAVOIRE. — La thérapeutique spécifique de la tuberculose. Journal de médecine de Paris, 8 octobre 1910, p. 689.

SCHNALLER (Ant.). — Münch. med. Wochen, f. 1731, 24 août 1909.

SCHÜTZ et PENZOLDT. — Diagnostic et traitement spécifique de la tuberculose, XXVIIe Congrès allemand de médecine interne. Wiesbaden, 18-21 avril 1910.

SECHWEINITZ et MARION DORSET. — Etude sur quelques produits du bacille tuberculeux et sur le traitement de la tuberculose expérimentale par un sérum antitoxique. Centralblatt für bactériologie 1897, 15 septembre, n° 8, p. 209.

SENATOR. — Deutsch. med. Woch, n° 20, 1909.

SÉZARY. — Tuberculose, Tuberculinothérapie et Sérothérapie antituberculeuses (actual. médicales), J.-B. Baillères et fils, 1912, p. 81.

SILVESTRINI. — Sérothérapie antituberculeuse. Académie physico-médicale de Florence. avril 1896.

SIVORI (Luigi). — Sulla immunizzazione per via gastrica. VII congresso internazionale contro la Tubercolosi. Roma, 14-20 aprile 1912.

SOBOTTA. — Sérothérapie de la tuberculose pulmonaire. Zeitschrift für Tuberkulosis, p. 535-540, septembre 1911.

SOLO LEIBOVICI. — Thèse de Paris, 1908, n° 172.

SONNTAG. — Reinisch. Westfäl. Gesellsch. f. innere Médic, ub Nervenheilk. Dinsburg, 29 nov. 1908.

STEPHANI. — X° Congrès français de médecine, Genève, 3-5 sept. 1908.

— Résultats éloignés du traitement avec le sérum antituberculeux de Marmorek. Zeitschrift f. tub , p. 272, avril 1911.

SZURCK (H.). — Ueber den Heilwert des Marmorek-Tuberkukuloscheilserums. Wiener méd. Woch., n°s 30-33, 1909.

TEISSIER. — La médication spécifique de la tuberculose. Revue scientifique, décembre 1909.

— XIe Congrès français de médecine, Paris, 13-15 octobre 1900.

— XIIe Congrès français de médecine, Lyon, octobre 1911.

TEISSIER et ARLOING (F.). — Sérothérapie antituberculeuse. Congrès de Rome, avril 1912, *in* province méd. 23 mars 1912, p. 125.

THAON. — Les accidents de la sérothérapie chez l'adulte. Congrès français de médecine, Paris, 10-16 octobre 1912.

THORSPECKEN. — Einjährige ambulante Behandlung mit antituberkuloseserum Marmorek. Deutsch. méd. Woch, n° 18, 1909.

TRUDEAU. — Immunité artificielle dans la tuberculose expérimentale. New-York, méd. jour., 18 juillet 1903.

TURRO et GONZALEZ. — Société de Biologie, mars 1912.

UHRY. — Sérum de Marmorek. Revue de médecine, p. 134-171, n° 2, 1908.

ULLMANN. — Résultats de l'emploi du sérum antituberculeux de Marmorek. Zeitsch, tub., Bd. X. 2, p. 97, décembre 1906.

VALLÉE — Sur les qualités du sérum des chevaux vaccinés contre la tuberculose à l'aide de bacilles tuberculeux virulents. Société de Biologie, 11 décembre 1909.

— Annales de l'Institut Pasteur, 27 août 1909, p. 583.

— Annales de l'Institut Pasteur, 25 septembre 1909, p. 665.

— Société cent. méd. vétér., 28 février 1911, p. 110-113.

— Société scientifique contre la tuberculose, mai 1911.

VANDEPUTTE. — Des dangers de la sérothérapie antituberculeuse. Gazette des praticiens, p. 105-107, 15 mai 1911 et Nord médical (même date).

VINCENT et RICHET (Ch.) fils. — Société médicale des Hôpitaux, 22 décembre 1911.

VOS (H.-B.). — Ueber die Rektale Anwendung des Marmorekserums in der Lungentuberkulose. Zeitsch. f. tub., p. 346-357, mai 1909.

WEITLING (Hans). — Das Marmoreksche Antituberkuloseserum und seine Anwendung. Inaug. Dissert. Univ. Berlin, juin 1910.

WEIL-HALLÉ et LEMAIRE. — C. r. Société de Biologie, 1907, p. 148, 164 et C. r., Société de Biologie, 1908, p. 141.

WIDAL. — Société médicale des Hôpitaux, 1905.

WOLBERG. — Essais chimiques du sérum de Marmorek. Berliner Kliniche Wochen, 18 mai 1907.

WOLFF-EISNER. — Theoretische Grundlagenund praktische Ergebnisse der spezifische Tuberkuloserotherapie. Berlin. Klin. Woch., n°s 27 et 28, 1911. Berlin. méd. Gesellsch., 8 mars 1911.

WRIGHT. — Boston médical journal, 1895. The lancet, 1895, 1896, 1897. Centralb. f. Kinderheilk. 1906-1907, et Jahrb. f. Kinderkrank. 1905-1906-1907.

ZIELGIEN. — Notions nécessaires au praticien pour le traitement scientifique de la tuberculose. Revue médicale de l'Est, 1911 et Quinzaine thérapeutique, 1912, p. 155.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 24 janvier 1913.
Pour le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Le vice-président,
MAIRET.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 24 janvier 1913
Le Doyen,
MAIRET.